

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N° 232

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Claude, Jean, Robert LECLERCQ

Né le 17 Octobre 1943 à Paris

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

L'HOMOCYSTINURIE :

A propos d'une observation

Président : Monsieur Julien MARIE (Professeur)

DACTYLO - SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI

1970

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1970

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Claude, Jean, Robert LECLERCQ

Né le 17 octobre 1943 à Paris

Externe des Hôpitaux de Paris

-:-

Présentée et soutenue publiquement le

-:-

L'HOMOCYSTINURIE :

A propos d'une observation

-:-

Président : Monsieur Julien MARIE (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE

8, rue Casimir Delavigne

PARIS - 6ème

1970



A ma FEMME

En témoignage de mon amour

A mes ENFANTS : Isabelle et Olivier

A mes PARENTS

Grâce à leur aide morale et
matérielle, j'ai pu mener
mes études à bien

Avec toute mon affection, ma
reconnaissance et mon
admiration

A mon FRERE

A toute ma FAMILLE

A mes AMIS

Tous êtres chers

A Monsieur le Professeur Julien MARIE

Professeur à la Faculté de Médecine
de Paris

Médecin des Hôpitaux

Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse

Qu'il veuille trouver ici
l'expression de mon
profond respect

A Monsieur le Docteur G. SEE

Vous m'avez accueilli un an
dans votre service avec
bienveillance et compréhension
et avez permis la réalisation
de ce travail

Veillez trouver ici l'expres-
sion de mes remerciements

A Monsieur le Docteur J. Cl. DAYRAS

Qui a bien voulu me confier
le sujet de cette thèse
et me guider au cours de
sa réalisation

En témoignage de ma respec-
tueuse gratitude

A mes Maîtres d'EXTERNAT :

Monsieur le Docteur J.L. LORTAT-JACOB

Monsieur le Docteur D. MAHOUDEAU

Monsieur le Docteur A. RUBENS-DUVAL

Monsieur le Docteur G. SEE

Monsieur le Docteur J. THOYER-ROZAT

Monsieur le Docteur R. BOUCHARD

Qu'ils trouvent ici le
témoignage de ma profonde
reconnaissance

L ' H O M O C Y S T I N U R I E :

A propos d'une observation

-:-

P L A N

INTRODUCTION

GENERALITES - HISTORIQUE

PRESENTATION DE L'OBSERVATION

- 1) Antécédents
- 2) Examen chimique
- 3) Examen radiologique
- 4) Electro-encéphalogramme et électrocardiogramme
- 5) Examen biologique
- 6) Génétique
- 7) Evolution et traitement

L'HOMOCYSTINURIE

1 - CLINIQUE

A) Les troubles oculaires

- 1) Le déplacement des cristallins
- 2) Autres lésions oculaires

B) Le retard mental - Signes neurologiques

- 1) Le retard mental
- 2) Les crises convulsives
- 3) L'examen neurologique clinique
- 4) Les anomalies électro-encéphalographiques

C) Morphologie

- 1) Les déformations squelettiques
- 2) Les anomalies de la peau et des phanères

D) Les complications cardio-vasculaires

- 1) Les accidents thrombo-emboliques
- 2) L'atteinte cardiaque
 - a) hypertension artérielle
 - b) atteinte diverse

2 - FORMES CLINIQUES

- 1) Les formes graves
- 2) La forme bénigne
- 3) Les formes intermédiaires

3 - EXAMEN RADIOLOGIQUE

I - Radiologie du squelette

- 1) Rachis
- 2) Os longs des membres
- 3) Main et poignet
- 4) Crâne
- 5) Sternum et cage thoracique
- 6) Ostéoporose

II - Urographie intra-veineuse et radiographie pulmonaire

4 - EXAMENS DE LABORATOIRES

I - Examen mettant en évidence le trouble enzymatique de la maladie

- A) Réaction d'orientation
- B) Réaction de certitude
- C) Résultat
- D) Troubles divers
- E) Epreuve de charge en méthionine
- F) Mesure de l'activité en cystathionine synthétase

II - Examens explorant la coagulation sanguine

III - Examens biologiques divers

5 - ANATOMO-PATHOLOGIE

- 1) Lésions oculaires
- 2) Lésions vasculaires
- 3) Lésions cérébrales
- 4) Lésions hépatiques
- 5) Les cheveux

6 - DIAGNOSTIC POSITIF

- 1) Chez les malades présentant des lésions cliniques de la maladie
- 2) Chez les malades indemnes de toutes lésions cliniques

7 - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

8 - GENETIQUE

9 - TRAITEMENT

- 1) Traitement diététique
 - a) Mise en oeuvre du régime
 - b) Résultat
- 2) Traitement par la vitamine B6

CONCLUSIONS

INTRODUCTION

-:-

L'Homocystinurie est une maladie héréditaire du métabolisme de la méthionine.

Découverte en 1962 par CARSON et FIELD (17), elle est venue s'ajouter à la liste des encéphalopathies métaboliques.

Cette maladie est caractérisée :

- 1) Sur le plan clinique par :
 - des troubles oculaires
 - un retard mental
 - une morphologie particulière
 - des accidents évolutifs thrombo-emboliques.

- 2) Sur le plan biologique par l'élimination dans les urines d'un acide aminé soufré : l'homocystine.

- 3) Sur le plan génétique : par sa transmission sur le mode autosomique récessif.

Bien que les accidents thrombo-emboliques grèvent lourdement le pronostic vital de la maladie, plusieurs de ces malades atteignent un âge adulte. Il ne s'agit donc pas d'une maladie uniquement pédiatrique.

Actuellement deux faits au moins justifient l'intérêt porté à cette maladie :

1) Sa relative fréquence : elle se situe, pour tous les auteurs ayant étudié cette maladie au deuxième rang de fréquence parmi les encéphalopathies métaboliques. La première place étant occupée par la phénylcétonurie.

2) Les premiers essais de traitement : ils sont encourageants à la condition absolue d'avoir été institués précocement, dès les premières semaines de la vie, à un stade où le diagnostic ne peut être que biologique.

Le présent travail se propose, après un rappel historique de la maladie et sa situation sur le plan biochimique, de présenter l'observation de notre malade puis dans un deuxième temps seront étudiés les signes cliniques et paracliniques ainsi que le traitement de l'homocystinurie au travers des observations déjà publiées.

GENERALITES -- HISTORIQUE

--:

C'est en 1962, au Xe Congrès International de Pédiatrie de Lisbonne, que CARSON et FIELD (17) décrivirent pour la première fois les différents aspects de la maladie qu'ils avaient observée chez deux soeurs, Patricia B.. et Pauline B., âgées respectivement de 7 et 5 ans.

C'est en analysant systématiquement les urines de 2 081 retardés mentaux qu'ils remarquèrent que ces 2 soeurs éliminaient dans leurs urines des quantités très importantes d'un acide aminé soufré : l'homocystine.

Simultanément, aux Etats-Unis, GERRITSEN et WAISMAN (39) constataient qu'un jeune garçon de 1 an, R.S., atteint de déficience mentale, de trouble de la vue et d'un retard de croissance, éliminait également dans ses urines d'importante quantité d'homocystine.

Dès lors, la maladie devenant de mieux en mieux connue, de nombreux cas furent dépistés tant en Europe qu'aux Etats-Unis.

En 1963, KOMROWER (58) publie une quatrième observation chez une fille de 8 ans.

En 1964, deux nouvelles observations sont publiées par GERRITSEN (38) et par ARNOTT (1).

En 1965, leur nombre s'accroît considérablement puisque 58 nouvelles observations sont rapportées (CARSON (15), WHITE (98), BRENTON (7), HENKIND (46), KENNEDY (54), SCHIMKE (82), SPAETH (87)). Parmi elles, il faut noter tout particulièrement, les 38 observations recueillies dans l'important travail de SCHIMKE (82) et Mac KUSICK (82). Ces deux auteurs recherchent de façon systématique, l'homocystinurie, chez des malades présentant une luxation non traumatique du cristallin ou chez des malades primitivement étiquetés "Maladie de Marfan". Ce sont eux qui, pour la première fois, mirent en évidence que l'homocystinurie peut s'accompagner d'une intelligence normale et qu'elle peut être observée chez des adultes.

En 1966, GAUDIER (31) publie le premier cas français. Parallèlement sont publiées 21 nouvelles observations. (KOMROWER (57), BRETT (10), DUNN (26), HOOFT (51), THOMAS (93), WERDER (97), WOLLENSACK (100)).

Les quatre observations publiées par THOMAS sont les premières observées chez des sujets de race noire.

En 1967 et 1968, plusieurs cas français sont publiés par GAUDIER (32) (5 cas), BADETTI (2) (1 cas), VERGER (95) (2 cas), GIRARD (42) (1 cas). Dans le monde, les observations relevées deviennent de plus en plus nombreuses. En mai 1968, GAUDIER (32) en dénombre 93.

En fait, à partir de cette date, un bon nombre de cas ne sont que cités au cours de différents travaux et le décompte exact des observations devient impossible à réaliser. Actuellement, le nombre d'observations est certainement supérieur à 200.

Pour sa part, Mac KUSICK (67) estime que 5 p.cent des "Maladies de Marfan" et 5 p.cent des luxations non traumatiques des cristallins sont des sujets homocystinuriques. En 1968, PRESLEY (81), appliquant systématiquement le dépistage de l'homocystinurie à 379 jeunes aveugles d'une institution américaine, découvre 59 nouveaux cas (soit 15,5 p.cent) d'homocystinurie.

La connaissance du mécanisme biochimique fut elle aussi rapide. Elle est jalonnée par plusieurs étapes :

1) En 1965, GERRITSEN et WAISMAN (37) remarquèrent, en analysant la teneur en acides aminés du cerveau de R.S. décédé à l'âge de 1 an, l'absence de cystathionine. Cette même analyse faite, sur des témoins, montrait des taux de l'ordre de 8 mg de cystathionine pour 100 mg de tissu cérébral.

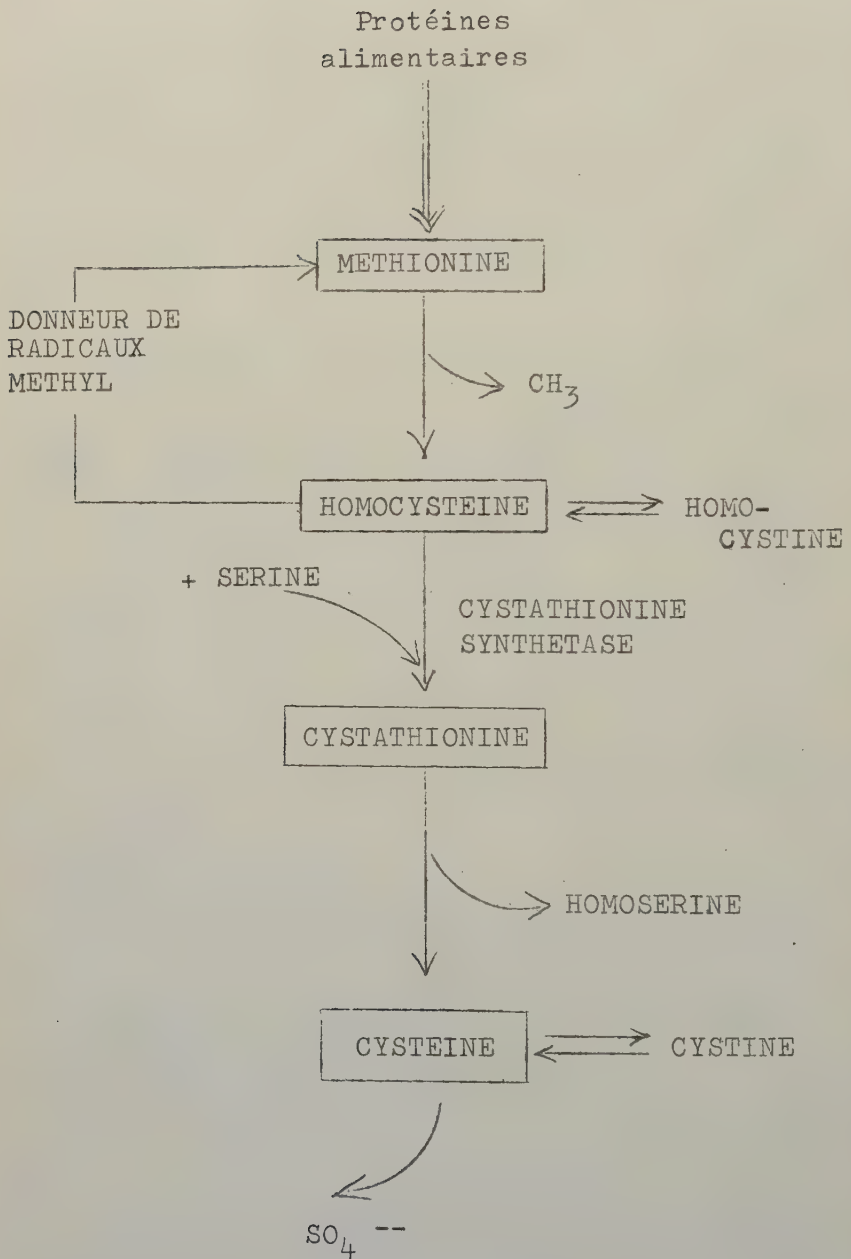
BRENTON (9) et ses Collaborateurs firent la même découverte successivement chez deux sujets homocystinuriques.

Si l'on admet que la cystathionine présente dans les tissus provient uniquement de la dégradation de la méthionine (CHATAGNER (21)), l'ensemble des résultats :

- excrétion accrue d'homocystine
- absence de cystathionine dans le cerveau

pouvait faire évoquer un trouble du métabolisme de la méthionine (Voir tableau page 20), ce trouble se situant avant la formation de la cystathionine.

2) C'est MUDD (74) et ses Collaborateurs qui prouvèrent le bien-fondé de cette hypothèse en mettant directement en évidence le trouble enzymatique en cause. Ils mesurèrent le taux d'activité de la cystathionine synthétase sur



des prélèvements biopsiques de foie. Ce taux d'activité exprimé en quantité de cystathionine C 14 formée varie de 163 à 610 μ mole/mg de protéine dans le foie de divers témoins, il est nul dans un échantillon de foie prélevé chez une fillette homocystinurique (CT) de race blanche âgée de 8 ans, et dont l'excrétion urinaire d'homocystine atteint 40 à 50 mg par jour.

Ces résultats furent confirmés par FINKELSTEIN (29) et Collaborateurs. Ces derniers mesurèrent également le taux d'activité de la cystathionine synthétase chez les parents des sujets homocystinuriques ; ils le trouvèrent égal à 42 p.cent de la moyenne normale. Ce qui leur permit d'affirmer le caractère héréditaire de la maladie.

Si les connaissances cliniques et biochimiques de la maladie ont depuis 1962 progressé à grands pas, il n'en a pas été de même pour la thérapeutique. Les recherches en ce domaine sont nombreuses (WONG (101), PERRY (77), CAREY (14), CUSWORTH (24)) et actuellement l'unanimité des auteurs sur les méthodes thérapeutiques à employer est loin d'être parfaite, surtout si ce traitement s'adresse à un jeune enfant ou à un adulte présentant des lésions cliniques déjà constituées.

Par contre, chez le nouveau-né homocystinurique, qui naît indemne de toute lésion clinique, les résultats obtenus par KOMROWER (57) et PERRY (76) laissent espérer qu'un régime diététique approprié pourrait prévenir les manifestations cliniques de la maladie.

OBSERVATION

-:-

J.S.. est adressé, en octobre 1967 dans le Service d'Ophtalmologie de l'Hôpital de Saint-Denis (Chef de service : Dr. S. DELTHIL) pour des troubles oculaires.

Le diagnostic immédiat est celui de luxation bilatérale des cristallins.

Mais d'emblée, le diagnostic d'homocystinurie est évoqué par le Docteur P. DELTHIL devant la morphologie particulière de ce malade, et l'étude de ses antécédents familiaux.

I) ANTECEDENTS :

J.S.. est né le 22 septembre 1958.

Sa famille est espagnole.

Ses antécédents personnels sont très mal connus. Cependant toute son enfance semble s'être écoulée sans incidents notables.

Il n'existe en particulier ni antécédents thrombo-emboliques, ni antécédents de convulsions.

Sa mère est âgée de 39 ans.

Son père de 41 ans.

Tous deux sont cousins germains.

J.S... a deux soeurs âgées respectivement de 1 an $\frac{1}{2}$ et de 14 ans. Toutes les deux sont cliniquement bien portantes.

II) EXAMEN CLINIQUE

A. Dès l'inspection, on est frappé par sa morphologie particulière. La forme du visage est grossièrement triangulaire avec un menton droit.

. Les fentes palpébrales présentent une inclinaison antimongoloïde accentuée et les oreilles sont implantées bas.

. La bouche est étroite avec de multiples malpositions dentaires et une voûte palatine ogivale très marquée. La peau du visage est normale et les cheveux sont châtain clair.

. Le thorax présente un aplatissement modéré d'avant en arrière mais pas d'enfoncement sternal.

. Il existe par contre une attitude cyphotique accentuée associée à une scoliose légère, à grand rayon, et à convexité gauche.

L'examen des membres inférieurs révèle plusieurs anomalies :

- un aspect globuleux des articulations plus marqué aux genoux qu'aux chevilles, avec saillie anormale des condyles internes.
- une déformation des membres en genu varum.
- un pied creux bilatéral.
- une amyotrophie de tous les groupes musculaires contrastant avec le volume articulaire.
- enfin, une limitation du jeu articulaire dans l'extrême flexion et dans l'extrême extension entraînant une légère flexion des segments des membres en position debout. Ces anomalies sont moins nettes aux membres supérieurs. Mais il n'existe pas de dolichosténomélie.

Les mensurations sont de 1,36 m pour la taille et de 27 kilogs pour le poids, donc normales pour l'âge.

B. Troubles oculaires

Il existe une luxation bilatérale totale, en avant, des cristallins.

Ceux-ci sont petits et sphériques (microsphérophakie).

L'acuité visuelle est de 1/50e à droite et de 1/10e à gauche.

Des signes irritatifs d'hypertonie existent à droite et le fond d'oeil n'est pas décelable. Le fond d'oeil gauche est normal.

C. Retard mental

L'étude psychologique chiffre le quotient intellectuel aux environs de 60 à 2 reprises, confirmant l'impression première de débilité mentale légère.

D. Examen neurologique

La démarche est maladroite, hésitante, un peu dandinante et ne s'accompagne d'aucun balancement des membres supérieurs.

La montée et surtout la descente des escaliers se fait avec difficulté. L'examen neurologique clinique s'étant par ailleurs révélé normal, il semble que cette gêne soit due, au moins en partie, à l'amyotrophie et à une certaine hypolaxité articulaire mais aussi probablement à la baisse de l'acuité visuelle.

E. Le reste de l'examen clinique est normal en particulier :

- l'auscultation cardiaque est normale sans trouble du rythme. Il n'a jamais été perçu de souffle pathologique.

- Les différents pouls artériels sont normalement perçus.
- La tension artérielle est habituellement à 11/7 et le réseau veineux superficiel est normal.
- L'examen clinique pulmonaire est normal.
- L'examen clinique des viscères abdominaux, des systèmes lymphatiques et des reins est normal.

III) EXAMEN RADIOLOGIQUE

L'étude radiologique du squelette met en évidence :

- . Une ostéoporose diffuse d'intensité modérée.
- . Un élargissement des métaphyses particulièrement net au niveau du genou, sans anomalie de forme de la jonction diaphysométaphysaire et des noyaux épiphysaires d'aspect normal.

Elle confirme l'existence de la cyphoscoliose rachidienne et l'absence de dolichosténomélie.

Elle permet d'évaluer l'âge osseux à 9 ans, donc en accord avec l'âge chronologique.

Les radiographies thoraciques sont normales en particulier le volume et la forme du coeur sont normaux.

Une urographie intra-veineuse a été pratiquée et est normale.

IV) ELECTROENCEPHALOGRAMME et ELECTROCARDIOGRAMME

L'électroencéphalogramme se révèle un peu riche en ondes lentes (rythme de 8 à 9 cycles/secondes, entrecoupé d'assez nombreuses fréquences lentes, thêta et delta).

Le tracé de l'électrocardiogramme est normal.

V) EXAMENS BIOLOGIQUES

Ont été étudiés d'une part les troubles métaboliques propres à la maladie et d'autre part la coagulation sanguine avec en particulier une étude des fonctions plaquettaires.

1) Troubles métaboliques :

- La réaction de Brandt fut trouvée fortement positive à 2 reprises.

- La chromatographie des acides aminés urinaires (1) révèle une aminoacidurie normale : 195 mg/24 heures, faite essentiellement d'homocystine : 157 mg/24 heures.

- Le taux sanguin d'homocystine s'élevait à 7,10 mg/l.

- La concentration de méthionine dans le sang s'élevait à 107,4 mg/litre.

2) Coagulation sanguine :

A) Une première série d'examens a été réalisée en janvier 68 (2).

(1) Examens pratiqués au Laboratoire de biochimie du Centre Hospitalier de Créteil (94) par Monsieur DOUSSIN, chef de service : Mme CHARONNAT.

(2) Ces examens ont été réalisés par Madame SULTAN, Hôpital Saint-Louis, Département d'hémostase - Professeur Agrégé CAEN.

. Temps de coagulation et temps de saignement sont normaux.

. Le nombre des plaquettes est de 240 000 par mm³, par contre les fonctions plaquettaires sont très perturbées.

L'étude de ces fonctions plaquettaires a fait chez notre malade l'objet d'une recherche particulière qui a permis de mettre en évidence une augmentation nette de l'adhésivité et de l'agrégabilité plaquettaires.

Les méthodes de mesure employées ont été successivement :

- pour les mesures d'adhésivité : le test de Salzman qui étudie in vivo l'adhésivité des plaquettes sur bille de verre. La technique de cette méthode a été décrite par MEYER D. et LARRIEU M.S. en 1967 (68).

Pour les mesures d'agrégabilité : par photométrie en agitation continue avec enregistrement automatique. Ce test consiste à mesurer les variations de densité optique d'un plasma riche en plaquettes (P.R.P.) en présence de divers agents agrégants (Adrénaline, A.D.P., Collagène). Ces mesures se faisant à la température du Laboratoire (24°). Cette technique permet de mesurer :

- l'intensité de l'agrégation plaquettaire
- la vitesse de l'agrégation
- le temps de latence avant le début de l'agrégation qui rend probablement compte de l'adhésion des plaquettes au collagène. La technique plus précise de cette méthode a été décrite en France par P. CAEN et SINAKO Z. en 1966 (84).

Les résultats obtenus ont été les suivants :

1) Test de Salzman égal à 66,8 p.cent alors que l'adhésivité des plaquettes de sujets té-

moins se situe entre 20 et 47 p.cent.

2) L'adhésion au collagène est également augmentée. Elle se traduit sur la courbe 1 par un raccourcissement de la phase de latence qui est de 2'30 pour le sujet homocystinurique contre 3'30 pour le témoin.

3) L'agrégabilité au collagène est également augmentée (Courbe 1). A la cinquième minute, le chiffre de densité optique (chiffre qui est ici directement proportionnel à l'agrégabilité plaquettaire) est de 75 pour notre malade contre 40 pour le témoin.

4) L'agrégabilité plaquettaire en présence d'adrénaline (Courbe II) (à la dose de 10 γ /ml) est considérablement augmentée : à la 5e minute 80 de densité optique pour notre malade contre 52 pour le témoin.

5) L'agrégabilité en présence d'A.D.P. (à la dose de 2 γ /ml) est également augmentée (Courbe III) mais de façon plus modérée : 82 densité optique contre 75 pour le témoin.

B) La deuxième série d'examens a été pratiquée en février 1968.

Ils confirment l'hyperagrégabilité plaquettaire au collagène et l'hyperagrégabilité en présence d'adrénaline. L'hyperagrégabilité en présence d'A.D.P. restant plus modérée ; l'enfant à cette époque était légèrement thrombopénique (135 000 plaquettes).

Le test de Salzman a été pratiqué mais il est malheureusement ininterprétable.

C) La troisième série d'examens date de mars 1968 et a été faite après absorption de Persantine (2-6- Bis diethanol-amino, 4-8- dipi-

Courbe 1 :

:

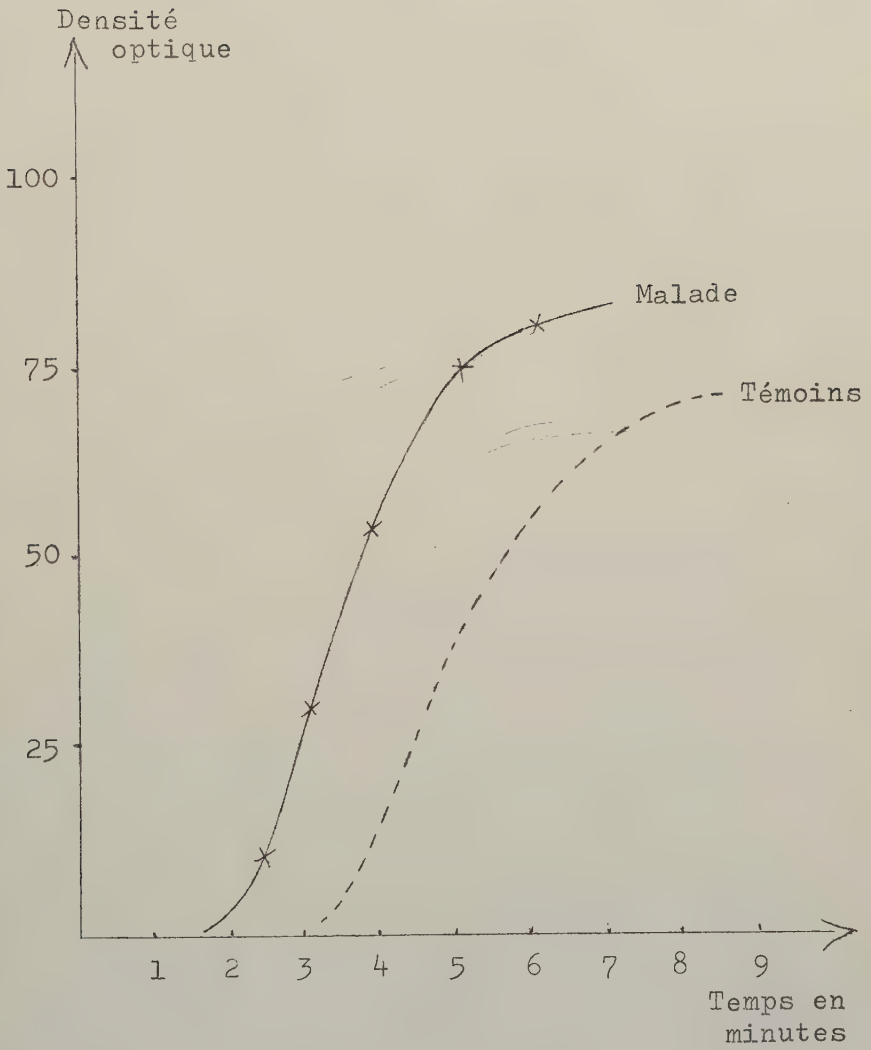
Adhésivité et agrégabilité plaquettaires
au collagène

1/ L'augmentation de l'adhésivité plaquettaire du malade par rapport au sujet sain se traduit par un raccourcissement du temps de latence : 2'30" contre 3'30".

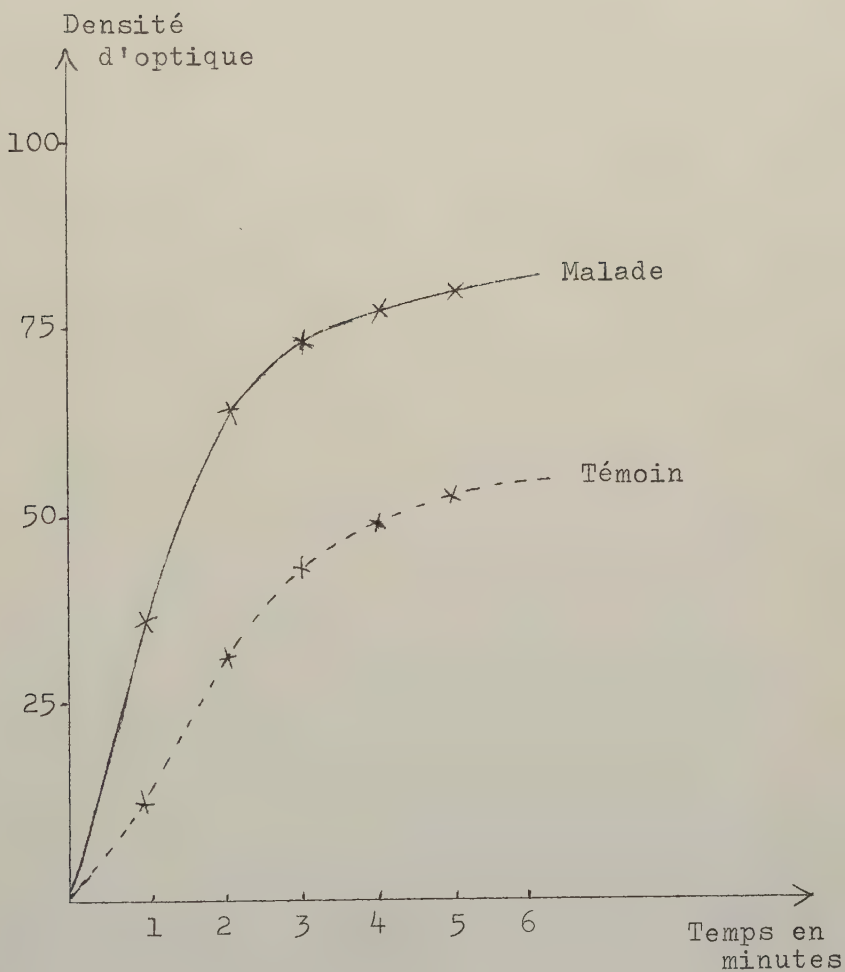
2/ L'augmentation de l'agrégabilité plaquettaire se traduit sur cette courbe par une augmentation du chiffre de densité optique.

A la 6ème minute la densité optique est égale à 80 contre 66 pour le témoin.



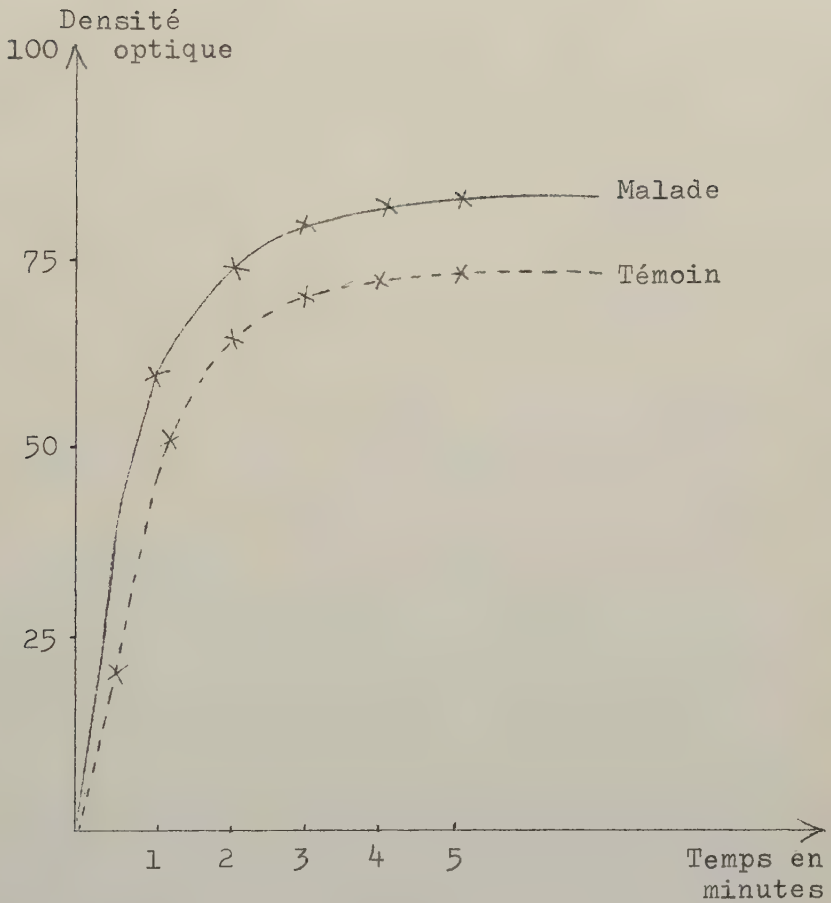


Courbe 1



Courbe 2

Agrégabilité en présence
d'adrénaline



Courbe 3 :

Agrégabilité en présence d'A.D.P.

peridino pyrimido 5, 4 d pyrimidine) : 3 comprimés par jour pendant 4 jours. Ce corps a la propriété de diminuer in vitro l'agrégabilité plaquettaire.

Dans notre cas ce traitement n'a eu aucun effet ni sur l'adhésion au collagène, ni sur l'agrégation au collagène et en présence d'adrénaline.

D) Enfin une quatrième série d'examens a été réalisée en avril 68 après une tentative thérapeutique par l'aspirine (2,5 cg/kg pendant 48 h) corps qui, comme la persantine, diminue in vitro l'agrégabilité plaquettaire.

Comme après le traitement par la persantine, les fonctions plaquettaires n'ont pas été modifiées par cette thérapeutique.

VI) GENETIQUE

Une étude métabolique de la proche famille de J.S.. a été réalisée. Rappelons que cette famille se compose du père et de la mère qui sont cousins germains et de deux soeurs âgées de 1 an ½ et de 14 ans.

Dans les 4 cas, la réaction de Brandt fut trouvée négative, de même que la chromatographie des acides aminés urinaires qui confirme l'absence d'homocystine dans les urines de ces 4 sujets.

Une épreuve de charge en méthionine (1) qui a consisté en l'absorption per os de méthioni-

(1) Travail fait par le laboratoire de la Clinique de Génétique (Madame REY). Directeur Pr. J. FREZAL, Hôpital des Enfants Malades, Paris.

ne à la dose de 150 mg/kg puis dosage de la méthionine dans le sang respectivement 1 heure, 2 heures et 4 heures après l'injection a été réalisée. Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

	avant injection	1 heure après	2 heures après	4 heures après
Père	0,4	4,3	3,4	0,7
Mère	0,3	2,5	3,8	0,9
Soeur (1 an ½)	0,2	2,1	1,2	0,5
Soeur 14 ans	0,8	0,8	1,3	1

(1) les concentrations sanguines en méthionine sont exprimées en mg pour 100 ml.

Les taux de départ sont normaux et la courbe se situe pour les 4 sujets nettement au-dessous des limites supérieures de la normale. Aucun trouble métabolique ne fut donc retrouvé chez les parents hétérozygotes.

VII) EVOLUTION ET TRAITEMENT

A - Evolution immédiate

Averti des risques thrombo-emboliques qui sont souvent post-opératoires, un traitement médical associant collyres, acétazolamide et hypotenseur vitreen fut d'abord entrepris.

Les signes hypertoniques de l'oeil droit furent jugulés. Mais à gauche vers le 30e jour, la luxation se compléta et une hypertonie aiguë s'installa qui contraignit à l'intervention. On réalisa une extraction totale du cristallin.

Les suites immédiates de cette intervention furent marquées par une poussée d'hypertension artérielle à 18/10 puis à 27/21 le premier jour. Puis le deuxième jour 24/20 pour redescendre à 12/7 le jour suivant. (La tension artérielle pré-opératoire était à 11/7).

Cette poussée d'hypertension n'a donné lieu à aucune manifestation ni fonctionnelle ni clinique. Aucune des thérapeutiques anesthésique et post-opératoire ne permet de l'expliquer.

Vers le 100e jour, trois poussées d'hypertonie aiguë de l'oeil gauche avec dystrophie cornéenne au contact du cristallin, obligeront à réaliser également une extraction totale du cristallin.

B - Evolution à long terme

Le malade a été traité à partir du 21 décembre 1967 par la pyridoxine per os à la dose de 750 mg/24 heures.

Sur le plan clinique, le traitement n'a eu aucun effet, ce qui n'est pas étonnant, étant donné son application tardive alors que les lésions étaient déjà anciennes et fixées.

Sur le plan biologique, aucune amélioration n'a été notée, l'excrétion urinaire d'homocystine est restée élevée (125 mg/24 heures) et la réaction de Brandt est restée aussi positive que précédemment.

L'enfant a été revu en mars 1969 et l'on a noté une accentuation de la cyphoscoliose dorsale inférieure à convexité gauche.

Le pouls était à 68 et la tension artérielle à 10/7.

Le périmètre crânien mesurait 56 centimètres.

A distance des interventions ophtalmologiques, en novembre 1969, l'acuité visuelle après correction se chiffre à 2/10 pour l'oeil droit et à 1/10 pour l'oeil gauche.

Cette amélioration de l'acuité visuelle semble avoir agi favorablement sur les troubles de la marche et sur le retard mental, elle a permis à J.S.. de suivre correctement une scolarité en externat médico-pédagogique où il a appris à lire.

CLINIQUE

- :-

Dans sa forme complète, l'homocystinurie associe :

- 1/ Des troubles oculaires.
- 2/ Un retard mental .
- 3/ Une morphologie particulière.
- 4/ Des accidents évolutifs thrombo-emboliques.

LES TROUBLES OCULAIRES

1) Le déplacement des cristallins

La luxation des cristallins est la lésion ophtalmologique essentielle de l'homocystinurie:

"Elle doit désormais faire envisager systématiquement la possibilité de l'homocystinurie" (MOZZICONACCI et BOISSE) (70).

En effet, CARSON (15) et ses Collaborateurs estiment qu'elle est présente dans 100 p.cent des cas. Récemment PRESLEY (81) examinant les lésions ophtalmologiques de 59 adolescents homocystinuriques d'une institution pour amblyopes, n'a retrouvé cette lésion que dans 4 cas seulement (6,8 p.cent). Ce pourcentage faible contraste avec les observations d'autres auteurs (SCHIMKE (82), CAREY (13), DUNN (26)) qui, comme CARSON (15), estiment que la luxation des cristallins, est pratiquement constante au cours de l'homocystinurie.

Comme tous les autres signes cliniques de la maladie, l'atteinte oculaire est absente à la naissance. Habituellement, la luxation des cristallins survient avant la 5e année de la vie, elle s'observe parfois très précocement dans l'évolution de la maladie : 22 mois pour un malade de CARSON (15), 30 mois pour un malade de DUNN (26).

Sur 100 observations examinées, 93 présentaient à des degrés divers une luxation du cristallin et sur les 7 qui étaient indemnes de toutes lésions ophtalmologiques, 6 étaient âgées de moins

de 5 ans. L'observation qui fait exception, est celle d'un jeune malade de SCHIMKE (82), chez qui le diagnostic de luxation du cristallin ne fut porté qu'à l'âge de 12 ans, alors que l'enfant était régulièrement suivi sur le plan oculaire.

Il s'agit le plus souvent d'une subluxation bilatérale des cristallins.

A ce stade de subluxation, les troubles fonctionnels sont discrets (baisse de l'acuité visuelle) et le diagnostic est porté lors d'un examen oculaire systématique.

Un signe clinique de grande valeur est la constatation d'un iridodonesis qui consiste en un tremblement particulier de l'iris au moindre mouvement de l'oeil.

Il existe très fréquemment une myopie associée, quant aux cristallins eux-mêmes, ils apparaissent petits et sphériques (microsphéro-phakie). Ce dernier signe associé à des lésions anatomopathologiques particulières que nous verrons à ce chapitre, explique la mobilité des cristallins.

Cette subluxation peut à tout moment se compléter :

- la luxation postérieure ou luxation intravitréenne est en général bien tolérée.
- la luxation antérieure entraîne au contraire dans près de 95 p.cent des cas, un glaucome aigu secondaire. Cet accident évolutif aigu est fréquent et peut s'observer chez des malades jeunes : 3 ans pour un malade de GAUDIER (32), 6 ans $\frac{1}{2}$ pour un malade de CAREY (13). Dans notre cas comme dans plusieurs autres observations, il a été l'élément révélateur de la maladie.

L'intervention ophtalmologique qui s'impose alors, n'est pas sans risques ; plusieurs auteurs ont souligné la fréquence des accidents thrombo-emboliques dans les suites opératoires. Une malade (observation n°2 de CARSON-15) est décédée d'une embolie pulmonaire massive dans les suites opératoires d'une ablation du cristallin. KOMROWER décrit une observation identique (57).

Dans l'observation du petit J.S.. une poussée hypertensive transitoire mais importante puisqu'atteignant 27 pour la maxima et 21 pour la minima, a été notée dans les deux jours qui ont suivi l'intervention sur le cristallin.

Bien toléré, elle n'a eu dans ce cas aucune conséquence dans l'évolution de la maladie mais elle souligne bien le risque thérapeutique qu'entraîne une intervention chirurgicale sur un sujet homocystinurique.

La luxation du cristallin observée dans la maladie de Marfan n'est pas différente de celle observée au cours de l'homocystinurie. Pour Mac KUSICK (67), elle serait malgré tout plus fréquente dans l'homocystinurie.

2) D'autres atteintes oculaires ont été notées mais avec une fréquence bien moindre que la luxation des cristallins. Suivant les auteurs, elles sont interprétées soit comme des lésions propres à la maladie, soit comme des conséquences plus ou moins directes de l'atteinte cristallinienne.

- a) une cataracte est notée dans environ 20 p. cent des cas (BARBER et SPAETH - 88)
- b) atrophie optique : BARBER et SPAETH (88) signale 3 cas, PRESLEY (9 cas)

- c) microphthalmie : 8 cas sur 59 pour PRESLEY (81) soit 13,6 p.cent
- d) kératite
- e) buphtalmie (CAREY -13)
- f) décollement, hémorragie rétinienne
- g) iritis.

Dans tous les cas ces diverses atteintes oculaires entraînent plus ou moins tôt dans l'évolution de la maladie, une baisse de l'acuité visuelle. Souvent importantes, elles n'entraînent malgré tout que dans un nombre limité de cas une cécité totale.

Les enfants suivis jusqu'à l'âge de 3 ans par PERRY (76) et jusqu'à l'âge de 2 ans et 3 mois par KOMROWER (57) et qui ont reçu un régime pauvre en méthionine, ont une vision normale.

Bien que le recul soit insuffisant, on peut supposer qu'un traitement diététique efficace aurait toute chance de prévenir la survenue de lésions oculaires.

LE RETARD MENTAL - SIGNES NEUROLOGIQUES

1) Retard mental

C'est le retard mental qui a été à l'origine de la découverte de l'affection par CARSON et FIELD (17). Mais bien que classiquement rangé dans le cadre des encéphalopathies métaboliques, le retard mental dans l'homocystinurie est inconstant.

Sur 100 observations examinées on relève 24 sujets ayant une intelligence normale soit environ 1 sujet sur 4. Lorsqu'il existe, le retard mental est le plus souvent modéré et n'entraîne que des débilités moyennes ou légères.

Sur 34 observations d'homocystinuriques présentant un retard mental, où le coefficient intellectuel global a été calculé, on relève :

- 6 Q.I. inférieur ou égal à 30.
- 21 Q.I. compris entre 30 et 60.

Chez certains sujets homocystinuriques, enfants ou adultes, qui présentaient une intelligence normale, on a néanmoins décrit des troubles du comportement et de l'humeur (instabilité caractérielle, agitation, éthylisme ..). Certains auteurs (SPIRO (89), SCHIMKE (82)) ont même décrit des cas authentiques de schizophrénie.

Lorsqu'il existe, ce retard psycho-moteur est d'apparition progressive, le plus souvent dès les premiers mois ou les premières années de la vie. Il se traduit alors par un retard dans les acquisitions normales du nourrisson : retard d'apparition de la station assise, de la marche, de la parole (GAUDIER) (32).

Plusieurs auteurs ont tenté de retrouver les causes de ce retard mental et par là-même d'expliquer la variabilité des atteintes réalisées.

FINKELSTEIN (29) et ses collaborateurs ont recherché s'il existait une correspondance entre le taux d'activité de la cystathionine synthétase et la présence ou pas d'un retard mental. Pour ce faire, ils ont dosé le taux d'activité de la cystathionine synthétase, respectivement chez C.T., fillette homocystinurique de 8 ans présentant un retard mental et chez

sa cousine M.G.A., elle aussi homocystinurique mais présentant une intelligence normale. Alors que chez C.T. aucune activité enzymatique n'est décelable, chez M.G.A. il existe un taux d'activité enzymatique égal à 31 μ mole par mg de protéine soit environ 12 p.cent de la valeur normale (252 ± 146 D.S.). Il se pourrait, chez M.G.A., que le taux d'enzyme de ce sujet, bien que faible et insuffisant pour empêcher l'excrétion d'homocystine dans les urines, ait été toutefois suffisant pour permettre un développement mental normal.

Il faut noter également que C.T. a été nourrie seulement au lait de vache alors que sa cousine a été nourrie pendant les 6 premières semaines de sa vie avec du lait de femme à la fois plus riche en cystine et plus pauvre en méthionine que le lait de vache.

MUDD (74) a suggéré qu'une teneur convenable de l'alimentation en cystine au cours de la première enfance pourrait être un facteur important pour les individus homocystinuriques.

A ce propos, certaines observations faites par SCHIMKE (82) et ses collaborateurs méritent d'être soulignées : examinant 38 patients homocystinuriques, qui, tous ont un très faible niveau hépatique de cystathionine synthétase, ces auteurs ont constaté que 16 d'entre eux avaient une intelligence normale. Reprenant ces données, CARSON (15) a calculé que 60 p. cent de ces 16 malades sont âgés de plus de 23 ans alors que 90 % des malades présentant des troubles mentaux ont moins de 22 ans. Il serait du plus grand intérêt de savoir quel a été le régime alimentaire de ces divers malades dans leur première enfance. En effet, ces observations portent à croire que l'homocystinurie est particulièrement grave chez le très jeu-

ne enfant et que dans la mesure où une alimentation adéquate a permis d'atténuer les déficiences métaboliques de la maladie, une certaine prévention des troubles mentaux pourrait être ainsi réalisée.

Parmi les perturbations métaboliques entraînées par le blocage enzymatique, l'absence de cystathionine dans le cerveau des sujets homocystinuriques, peut également jouer un rôle important dans l'apparition du retard mental (WONG-101).

CAREY (14) ayant remarqué chez les sujets homocystinuriques des taux sériques d'acide folique abaissés a tenté d'établir une relation entre le coefficient intellectuel des homocystinuriques et leur taux d'acide folique. Il a ainsi remarqué, chez 8 sujets homocystinuriques, qu'aux Q.I. les plus élevés, correspondaient un taux d'acide folique dans les limites de la normale alors que les Q.I. les plus faibles avaient un taux d'acide folique très bas.

Parmi les autres facteurs, autres que biologiques incriminés dans la genèse du retard mental, il faut signaler :

- les troubles oculaires avec l'amblyopie qu'ils entraînent plus ou moins tôt dans l'évolution de la maladie. C'est ainsi que dans l'observation du petit J.S. l'amélioration de l'acuité visuelle a entraîné un progrès sensible avec en particulier le fait que ce jeune malade ait appris à lire,

- les thromboses vasculaires cérébrales enfin, qui sont fréquentes et parfois très précoces. Sur 24 observations de sujets homocystinuriques ayant une intelligence normale, on ne relève que 2 cas où il existe des antécédents de convulsions alors que d'une façon générale, les

convulsions sont retrouvées dans 1/4 environ des homocystinuriques.

Il existe, à côté de ce retard mental, un certain nombre de signes neurologiques :

2) Les crises convulsives

Des crises convulsives sont fréquemment observées dans l'évolution de la maladie (1/4 des cas environ). Elles sont retrouvées chez les 3 malades de WHITE (98), 3 fois sur les 8 cas de DUNN (26), 3 fois parmi les 10 malades de CARSON (15), elles sont plus rares dans la série de SCHIMKE (82) : 3 cas sur 38.

Elles surviennent dans la petite enfance entre l'âge de 2 ans et 10 ans (THOMAS (93) - DUNN (26) - CARSON (15) mais elles peuvent également survenir très précocement : 5 mois pour un malade de DUNN (26).

Elles peuvent prendre de multiples aspects et s'accompagner parfois de signes en foyer : hémiparésie, hémiplégie transitoire, signes d'irritation méningée avec oedème au fond d'oeil (DUNN-26).

Elles s'accompagnent le plus souvent de signes électro-encéphalographiques variés ainsi que nous le verrons.

3) L'examen neurologique clinique

Il peut mettre, en évidence, dans certains cas, des troubles de la marche assez particuliers : démarche malaisée, dandinante, la pointe des pieds tournée en dehors.

Elle a donné lieu à de multiples comparaisons :
- démarche "à la Charlot"
- démarche en canard

- démarche d'un plongeur sous-marin déambulant sur le sable avec ses palmes (GAUDIER-32).

Cette démarche particulière s'accompagne souvent de difficultés à la montée des escaliers, difficultés également pour ramasser un objet sur le sol.

Plusieurs explications ont été avancées afin d'expliquer ces troubles :

- les déformations squelettiques qui entraînent une gêne purement motrice,
- l'amblyopie et de fait, notre malade après amélioration de son acuité visuelle, a une démarche moins maladroite,
- l'amyotrophie enfin qui a été notée dans un petit nombre d'observations.

Chez notre malade cette amyotrophie est relativement importante :

- elle touche tous les groupes musculaires des membres inférieurs,
- elle s'accompagne d'une difficulté notable aux efforts tels que la montée ou la descente des escaliers.

Dans les autres observations, elle apparaît en général plus modérée et ne touchant que quelques muscles.

Les études électromyographiques n'avaient jusqu'alors révélé aucun trouble (CAREY-13) mais récemment HURWITZ (53) a réussi à mettre en évidence chez 9 sujets homocystinuriques des lésions électromyographiques évocatrices de myopathie.

Cette dernière découverte si elle se confirmait dans d'autres observations pourrait per-

mettre d'expliquer ces troubles de la motricité qui jusqu'alors n'ont pas reçu d'explications bien précises.

Plusieurs signes neurologiques, dissociés, peuvent également être notés :

- spasticité et hypertomie musculaire (DUNN-26)
- hypotonie
- signes de Babinski
- disarthrie
- trouble de la coordination motrice.

Le plus souvent isolés, ces signes neurologiques sont parfois groupés, réalisant des syndromes divers :

- hémiparésie
- hémiplégie
- paraparésie.

Pour la plupart des auteurs, ils sont interprétés comme des séquelles d'accidents vasculaires cérébraux antérieurs.

4) Les anomalies électro-encéphalographiques

Elles sont également très fréquentes (1/4 des cas environ) et peuvent exister en dehors de tout antécédent de convulsions.

Elles ont été particulièrement étudiées par DUNN (26).

Ces anomalies sont polymorphes et aucune n'apparaît comme spécifique de l'affection :

- tracé de type "comitialité" avec décharge pointe-onde, parfois déclenché par la stimulation lumineuse intermittente,
- excès d'ondes amples et larges de faible amplitude.

Ces anomalies peuvent être diffuses ou au contraire latéralisées ou localisées en de multiples foyers.

MORPHOLOGIE

Un certain nombre de signes, diversement associés, contribuent, chez l'homocystinurique adolescent ou adulte, à lui donner une morphologie bien particulière. Ils se constituent progressivement au cours de la croissance de l'enfant mais sont inconstants.

On peut les grouper sous 2 chapitres qui sont successivement :

- 1) les déformations squelettiques
- 2) les anomalies de la peau et des phanères.

I/ Déformations squelettiques

1) La taille des homocystinuriques est souvent plus élevée que la moyenne (de 1 à 2 déviations standard, rarement plus) et dans quelques observations (SCHIMKE (82), GAUDIER (32)) on a pu noter une prédominance du segment inférieur (distance pubis-sol) sur le segment supérieur (pubis-vertex).

2) Des déformations thoraciques de type :

- Pectus carinatum,
 - Pectus excavatum,
 - Dépression sternale,
- ont été relevées (CAREY (13), SCHIMKE (82)).

3) Au niveau des membres, plusieurs déformations peuvent exister :

- Articulations globuleuses contrastant avec l'amyotrophie qui existe parfois
- Déformation de la voûte plantaire de type "pied plat" ou "pied creux".
- Genu valgum,
- Coxa vara,
- l'arachnodactylie et la dolichosténomélie sont très rares chez l'enfant. Tout au plus certains auteurs ont signalé un "aspect osseux" des extrémités.

Chez l'adolescent et chez l'adulte par contre, de telles observations ne sont pas exceptionnelles : CARSON (15), chez 5 adultes âgés de 22 à 29 ans, signale une longueur anormale des doigts ; GAUDIER (32), chez une jeune malade de 17 ans, a observé une augmentation de l'envergure.

De telles déformations souvent associées à une hyperlaxité ne manquent pas de rappeler les déformations observées dans la maladie de Marfan, et c'est ainsi que GAUDIER (32) a pu parler d'"aspect Marfanoïde".

4) Au niveau du Rachis, des déformations à type de cyphose, scoliose, hyperlordose ont été notées. Elles peuvent être associées et sont parfois très accentuées. Associées à des déformations thoraciques, elles peuvent entraîner des troubles de la ventilation pulmonaire. Ainsi CAREY (13) a-t-il observé chez un enfant de 15 ans, une insuffisance ventriculaire droite sévère liée à une insuffisance respiratoire.

5) Au niveau de la Mâchoire et de la cavité buccale, on a noté :

- un prognathisme (CAREY (13))
- la déformation de la voûte palatine : palais ogival, "déformation en arche"
- enfin, il existe très fréquemment des malpo-

sitions dentaires : mauvaise implantation, chevauchement, incisives protubérantes.

II/ Les anomalies de la peau et des phanères

Elles contribuent à donner à l'homocystinurique un aspect particulier qui, chez le grand enfant et l'adolescent, peut à lui seul faire suspecter le diagnostic, surtout si on a la notion de troubles oculaires associés.

1) Au niveau des phanères

Les cheveux peuvent avoir un aspect particulier : cheveux fins, soyeux, blonds, ils prennent parfois l'apparence de fil de nylon. L'examen microscopique est normal ainsi que leur composition en acides aminés (CARSON (15)).

Cependant, il peut exister une anomalie au test de l'acridine orange (coloration par l'acridine orange puis examen en lumière ultraviolette) où l'on observe une fluorescence rouge (normalement verte). Cette anomalie témoignerait d'une anomalie des liaisons S = S liées à la carence en cystine (GAUDIER (32)).

Ces anomalies sont loin d'être constantes, elles n'ont été observées que chez des sujets de race blanche.

2) Au niveau du revêtement cutané

Plusieurs anomalies ont été notées avec une relative fréquence.

a) La rougeur des pommettes est très souvent citée (CARSON (15), CAREY (13), GAUDIER (32)). Elle est parfois intense avec télangiectasie ("flush malaire") et peut être étendue à tout le visage. On peut retrouver de tels placards éry-

thémateux sur les membres.

b) Le Livedo cutané sur la face d'extension des articulations et sur le tronc a été primitivement décrit par CARSON (15). D'autres auteurs l'ont fréquemment retrouvé (CAREY (13), SCHIMKE (82)).

c) CAREY (13) a également noté dans 5 observations, des lésions cutanées ayant l'apparence de cicatrices et qu'il intitule "Tissue paper Scar". Ces lésions ressemblent aux cicatrices atrophiques observées dans la maladie d'Ehlers Danlos et dans les porphyries cutanées. Elles sont bien différentes des livedos et peuvent d'ailleurs coexister avec eux.

Elles ont un aspect luisant, sont de couleur brune ou violette, présentant parfois des téléangiectasies.

Elles siègent sur les genoux, les coudes, les crêtes tibiales et les mains.

Des prélèvements biopsiques au niveau de ces lésions n'ont montré aucun signe spécifique.

Aucune anomalie du revêtement cutané n'a été relevée chez le jeune J.S. et il est probable que l'origine ethnique de notre malade modifie certains des signes cliniques de la maladie ; c'est ainsi que la présence de cheveux châtain clair chez ce sujet d'origine ibérique est tout à fait remarquable.

Il existe également dans cette observation un certain nombre d'anomalies morphologiques particulières :

- 1) Le visage présente plusieurs particularités:
 - face grossièrement triangulaire
 - menton étroit
 - fente palpébrale présentant une inclinaison anti-mongoloïde

- oreilles implantées bas
- bouche étroite

qui n'ont jamais été notées dans les autres cas.

2) A l'inverse du genu valgum fréquemment relevé chez les homocystinuriques, on retrouve ici une déformation des membres inférieurs en genu varum.

Ce dernier signe associé à la cyphose dorsale, à la légère flexion des hanches et des genoux contribue à donner à l'enfant une attitude simiesque que l'on ne retrouve dans aucune autre observation.

LES COMPLICATIONS CARDIO-VASCULAIRES

Des complications cardio-vasculaires et plus particulièrement des accidents thrombo-emboliques s'observent fréquemment dans l'homocystinurie. Ce sont eux qui conditionnent en grande partie le pronostic vital de la maladie.

I) Les accidents thrombo-emboliques

Ils sont fréquents. Sur 103 observations, on relève 32 accidents thrombo-emboliques à expression clinique dont 16 furent mortels. Encore faut-il indiquer que dans les cas autopsiés, on retrouve très souvent des lésions séquelaires de thromboses anciennes, passées inaperçues.

Plusieurs caractères de ces accidents confèrent à cette atteinte une note très particulière.

Il s'agit de :

- leur âge d'apparition
- la multiplicité et la variabilité des atteintes réalisées
- leur étiologie.

A/ L'âge d'apparition

Les accidents thrombo-emboliques au cours de l'homocystinurie peuvent survenir à tout âge.

Parmi les 31 observations relevées où des complications thrombo-emboliques sont survenues, le malade le plus jeune était âgé de 1 an (GERRITSEN (38)) et le plus âgé avait 45 ans (SCHIMKE (82)). Entre ces deux extrêmes, on note :

- . 5 malades âgés de moins de 3 ans
- . 9 malades entre 3 et 10 ans
- . 9 malades entre 10 et 20 ans
- . 8 malades de plus de 20 ans.

B/ La multiplicité des atteintes

Elle est extrême. Les accidents thrombo-emboliques peuvent atteindre indifféremment le système artériel ou veineux, la grande ou la petite circulation, les vaisseaux de tout calibre : depuis les vaisseaux artériolo-capillaires jusqu'aux plus gros troncs y compris l'aorte.

Aussi les tableaux cliniques réalisés peuvent-ils être très nombreux :

a) Au niveau du système veineux

- Thrombose des veines rénales (CAREY (13))
- Thrombophlébites (SCHIMKE (82))
- Thrombose du système cave inférieur, thrombose du système porte avec apparition d'une importante circulation collatérale abdominale (SCHIMKE (82), CAREY (13)).

b) Au niveau de la petite circulation

Des embolies pulmonaires sont fréquemment observées. Elles sont parfois massives entraînant le décès du malade et peuvent survenir chez des sujets très jeunes.

Pour certains auteurs (GIRARD (42)), ces embolies pulmonaires sont peut-être à l'origine des morts subites que l'on retrouve dans les antécédents familiaux des malades.

c) Thromboses vasculaires cérébrales

Elles peuvent aussi déterminer des tableaux cliniques extrêmement variés (Hémiplégie, Aphasie, Ictus ...). Certains auteurs leur attribuent une part de responsabilité dans le retard mental que l'on observe chez ces malades.

d) Thromboses carotidiennes

Plusieurs cas ont été décrits (GIRARD (42), DUNN (26), WHITE (98)). Elles sont souvent bilatérales et elles peuvent alors donner une symptomatologie dramatique : décès de survenue brutale chez un malade de 11 ans (SCHIMKE (82)). Mais parfois, ainsi que l'objective l'artériographie carotidienne, une circulation collatérale s'est développée et la symptomatologie clinique est alors moins bruyante.

e) Thromboses des artères rénales

Elles peuvent entraîner des infarctus rénaux, des atrophies rénales unilatérales. Certaines hypertensions artérielles observées sont expliquées par ce mécanisme.

f) Thromboses des artères coronaires, avec leur cortège de signes cliniques : angor d'effort, infarctus myocardique, remarquables par leur apparition chez le sujet jeune. Ainsi un

malade de SCHIMKE (82) est décédé à l'âge de 20 ans d'infarctus myocardique (SCHIMKE (82)).

g) Thrombose des artères périphériques

Plusieurs atteintes ont été décrites :

- Thrombose de l'artère sous-clavière (SCHIMKE (82))
- Thrombose de la fourche aortique avec ischémie aiguë des deux membres inférieurs (CAREY (13))
- Nécrose aseptique de la tête fémorale par thrombose des artères nourricières.

Enfin, chez certains malades, on a pu noter une abolition d'un pouls périphérique, ou la présence de souffle artériel (SCHIMKE (82)).

Toutes ces atteintes peuvent être, soit isolées, soit diversement associées entre elles.

C'est ainsi que chez un malade décédé d'une thrombose de la veine porte, on a retrouvé à l'autopsie une thrombose de l'aorte et une thrombose de l'artère iliaque gauche (SCHIMKE (82)).

Dans une autre observation (DUNN (26)), on retrouve une thrombose bilatérale des veines rénales, des thrombi multiples au niveau des branches de l'artère pulmonaire et plusieurs foyers d'infarctissement rénal.

Ces derniers exemples montrent bien la complexité des tableaux cliniques qui peuvent être réalisés.

C/ Etiologie

L'étiologie de ces accidents thrombo-emboliques est actuellement inconnue. Deux facteurs ont été avancés, il s'agit de :

- lésions anatomopathologiques de la paroi des vaisseaux à type d'endartérite qui favoriseraient l'apparition de thromboses.
- troubles de la coagulation touchant électivement les fonctions plaquettaires.

Ces deux hypothèses seront revues plus en détail, aux chapitres respectifs de l'anatomopathologie et des examens de laboratoire.

II) L'atteinte cardiaque

A/ L'hypertension artérielle

Elle **est souvent** notée (SCHIMKE (82)) et parfois chez des sujets jeunes : 16 ans pour un malade de SCHIMKE (82). Il s'agit d'une hypertension artérielle permanente, systolodiastolique, le plus souvent modérée. Dans aucune observation, on ne retrouve d'accidents évolutifs aigus dus à cette hypertension.

Dans certains cas, une atteinte rénale, séquelle de troubles emboliques, a pu expliquer cette hypertension.

B/ Divers signes d'atteinte cardiaque ont été notés :

CARSON (15) note la présence d'une cardiomégalie. Dans un grand nombre d'observations, l'auscultation cardiaque est anormale :

- souffle systolique d'insuffisance aortique (DUNN (26), SCHIMKE (82))
- souffle systolique mal précisé (DUNN (26), SCHIMKE (82), KENNEDY (54)).

Chez 2 malades, a été pratiqué un bilan hémodynamique.

- Dans le premier cas, (observation n°5 de CARSON (15)) il existe un gradient de pression dans la chambre de chasse du ventricule droit et le diagnostic de "cardiomyopathie" est porté.
- Dans le deuxième cas (SCHIMKE (82)), le cathétérisme a fait conclure à une dilatation idiopathique de l'artère pulmonaire.

L'électrocardiogramme est souvent perturbé :

- Signe d'insuffisance coronarienne
- Fibrillation auriculaire (SCHIMKE (82)).

Au total, tous ces signes d'atteintes cardiaques sont fragmentaires et des études complémentaires semblent nécessaires pour connaître le retentissement exact de l'homocystinurie sur le coeur.

Le reste de l'examen clinique peut mettre en évidence une hépatomégalie modérée témoignant ainsi que l'ont montré les examens anatomopathologiques, d'une stéatose hépatique.

FORMES CLINIQUES

--:-

Pour conclure ce chapitre consacré à l'étude analytique des signes cliniques de l'homocystinurie, nous opposerons arbitrairement trois formes cliniques de la maladie :

1) Les formes graves

Elles sont essentiellement marquées par l'apparition précoce de complications thrombo-emboliques. Celles-ci peuvent alors donner une expression essentiellement cardiaque ou neurologique ou rénale ou pulmonaire à la maladie.

Ces formes touchent plus particulièrement des enfants jeunes ; l'issue est la plus souvent fatale.

2) La forme bénigne se résume à une atteinte oculaire isolée. Un examen clinique soigneux permet le plus souvent de dépister en outre quelques anomalies morphologiques. C'est dans cette forme que l'on trouve le plus grand nombre de sujets âgés.

3) Les formes intermédiaires sont les plus fréquentes. Elles associent des troubles oculaires, un retard mental parfois très discret et un nombre variable d'anomalies morphologiques. Généralement, les signes cliniques sont assez marqués pour que le diagnostic soit évoqué cliniquement. L'apparition de complications

thrombo-emboliques marque le plus souvent un tournant dans l'évolution de ces formes qui se fait alors vers l'aggravation, c'est dire l'importance qu'il faut donner à leur prévention.

Les troubles oculaires, le retard mental léger, les anomalies morphologiques et l'absence d'accidents thrombo-emboliques permettent de ranger l'observation de notre malade parmi les formes intermédiaires d'homocystinurie. Malgré tout, l'accident transitoire d'hypertension artérielle observé dans les suites opératoires, les troubles importants des fonctions plaquet-taires assombrissent quelque peu le pronostic lointain.

EXAMENS RADIOLOGIQUES

-:-

Les anomalies radiologiques constatées au cours de l'homocystinurie sont nombreuses.

Tout comme l'examen clinique, l'examen radiologique à la naissance est normal (MOREELS (69)).

Les premiers signes radiologiques, en dehors des anomalies de l'âge osseux, apparaissent vers l'âge de 6 ans.

I/ Radiologie du squelette

1 - Rachis

On retrouve, et il en sera de même pour toutes les radiographies osseuses, les déformations qui donnent à l'homocystinurique cette morphologie parfois si particulière :

- Scoliose dorso-lombaire
- Cyphose dorso-lombaire
- Hyperlordose lombaire.

Ces troubles peuvent être isolés, ou différemment associés, donnant parfois des troubles considérables de la statique vertébrale. Fréquemment, on note des déformations des corps vertébraux :

- vertèbre cunéiforme avec écrasement du bord antérieur
- aplatissement des corps vertébraux. Un spondylo-lystésis est observé dans deux cas (MOREELS (69)).

2 - Os long des membres

Les os longs, dans les cas où l'on avait cliniquement observé une dolichosténomélie, sont longs et fins. Cet aspect est noté surtout au niveau du tibia et du péroné.

On retrouve également un genu valgum avec une grande fréquence.

Les régions métaphysaires sont élargies (BRENTON-6) et irrégulières (DUNN-26).

L'interligne métaphyso-épiphysaire n'est pas rectiligne et s'enfonce en coin dans la métaphyse (GAUDIER-32).

3 - Main et poignet

On retrouve parfois l'arachnodactylie déjà notée cliniquement. Ainsi MOREELS (69) a retrouvé dans 8 cas sur 18, un index métacarpien supérieur à 8,5.

L'extrémité distale du radius et du cubitus peut présenter de petits spicules (HOLT-48, MOREELS-69).

MOREELS (69) note également dans 8 observations un élargissement de certains os du carpe:

Cet élargissement touche :

- dans 3 observations, le grand os et l'os crochu,
- dans 1 observation, le grand os et le pyramidal
- dans 3 observations, le grand os seul
- dans 1 observation, le pyramidal seul.

KENNEDY (54) dans 2 observations, a noté un pincement global de tous les interlignes entre les os du carpe et entre les os du tarse chez 2 frère et soeur.

L'âge osseux est variable. Il est le plus souvent normal. Sur 28 observations, toutes d'âge différent, on retrouve 5 avances de l'âge osseux et 4 retards. Ces anomalies ne semblent pas avoir de significations particulières.

GFELLERS (40) a noté dans une observation un retard d'apparition du point d'ossification du semi-lunaire tout à fait isolé. (Ce point d'ossification apparaît normalement vers l'âge de 4 ans $\frac{1}{2}$). MOREELS (69) a retrouvé également cette anomalie très particulière dans 6 observations.

BRENTON (6) et ses collaborateurs rapportent le cas d'un garçon âgé de 14 ans, homocystinurique, qui présente un âge osseux retardé avec des images radiologiques évoquant une acromégalie :

- élargissement de la selle turcique
- vertèbres aplaties et élargies

mais le dosage de la S.T.H. s'est révélé normal.

4 - Crâne

Une microcéphalie discrète est notée par MOREELS (69) chez 6 malades qui présentaient tous un retard mental.

5 - Sternum et cage thoracique

On retrouve les déformations de type "Pectus excavatum" et "Pectus carinatum".

6 - Enfin, une ostéoporose est fréquemment notée, (dans plus de $\frac{2}{3}$ des cas) au niveau du rachis et des os longs. Elle peut entraîner dans certains cas des fractures pathologiques :

- MOREELS (69) dans 2 observations, note une fracture spontanée.

- CAREY (13) enfin a noté chez un même enfant :
 - . une fracture en bois vert du fémur après un traumatisme minime à l'âge de 6 ans
 - . une fracture du tibia et du péroné à l'âge de 8 ans
 - . une fracture de 3 métacarpiens à l'âge de 12 ans.

II/ L'urographie intra-veineuse, la radiographie pulmonaire sont normales.

EXAMENS DE LABORATOIRES

-:-

I/ Examens biologiques mettant en évidence le trouble enzymatique de la maladie

Le déficit en cystathionine synthétase, qui définit la maladie sur le plan biochimique, entraîne une succession de troubles biologiques : accumulation des substances situées en amont du blocage, absence ou diminution des substances situées en aval.

Parmi elles, l'homocystinurie est la plus facile à mettre en évidence mais il existe également plusieurs autres anomalies. Pratiquement on distingue deux catégories d'examens :

- D'une part, des épreuves d'orientation qui sont simples et qui servent au dépistage de la maladie.

- D'autre part des épreuves de certitude qui ne peuvent être réalisées que dans des laboratoires spécialisés mais qui sont nécessaires pour affirmer le diagnostic.

A - Réaction d'orientation

Celles-ci mettent en évidence la présence d'un acide aminé soufré dans les urines sans distinguer entre homocystine et cystine. Il s'agit de :

a) La réaction de Brandt

C'est une réaction colorée qui met en évidence la présence de radicaux - SH.

La technique en est la suivante : on ajoute à 1 ml d'urine 0,4 ml d'une solution de cyanure de sodium :

$$\begin{cases} \text{NaCN} = 5 \text{ g} \\ \text{H}_2\text{O} = 100 \text{ ml} \end{cases}$$

Après avoir bien agité cette solution ainsi obtenue, on laisse reposer 5 minutes à la température ambiante. Puis on ajoute 1 goutte de la solution de nitrate de potassium à 5 p.cent.

Si une coloration rouge betterave se développe immédiatement, le test est positif, et signifie la présence dans les urines d'homocystine ou de cystine.

D'après FARRIAUX (27), dans l'homocystinurie la réaction est intense et stable alors que dans la cystinurie elle est également intense mais fugace.

C'est cette réaction de Brandt qui est utilisée en cas de dépistage systématique de la maladie. Cette réaction a pu être réduite au simple dépôt d'une goutte d'urine sur une poudre réactive, ce qui permettrait un dépistage encore plus rapide de la maladie.

b) La chromatographie bidimensionnelle simple des acides aminés urinaires ne permet pas non plus de différencier entre cystine et homocystine, ces deux acides aminés migrant au même endroit.

B - Réaction de certitude

a) L'électrophorèse des urines sur papier, à haut voltage, après peroxydation, et à pH=3,9,

peut permettre de séparer homocystine et cystine.

b) La chromatographie sur colonne échangeuse d'ion associée à un autoanalyseur d'acide aminé, permet un dosage quantitatif dans les urines et dans le sérum des divers acides aminés qu'ils contiennent et en particulier de l'homocystine et de la méthionine.

Par sa simplicité et par sa précision, cette méthode apparaît comme l'examen fondamental.

Cette chromatographie peut également être réalisée en phase gazeuse (GREER (43)).

C - Résultat

Rappelons que chez le sujet sain, l'homocystine n'est décelable ni dans les urines, ni dans le plasma, et que la méthionine y est présente à des taux faibles, inférieurs à 2 mg/100 ml dans le plasma et à 0,8 mg/24 h dans les urines.

Chez l'homocystinurique :

1) L'homocystinurie qui est le signe déterminant de la maladie est très variable : de 3,2 mg/24 h (GAUDIER (32)) à 308 mg/24 h (KENNEDY (54)).

Ces chiffres varient évidemment suivant l'alimentation des sujets. Pour la majorité des auteurs, il n'existe aucune corrélation entre l'intensité des signes cliniques et l'importance de l'homocystinurie.

2) L'homocystine est habituellement présente dans le plasma à un taux moyen de 2 à 3 mg pour 100 ml de sérum. On note parfois des taux beaucoup plus bas : 0,31 mg/100 ml pour un malade de GAUDIER (32).

3) L'élévation de la méthionine dans le sang est inconstante. Quand elle existe, elle est toujours modérée, ne dépassant pas 5 à 6 mg/100ml.

4) Le taux d'excrétion urinaire de la méthionine est également variable : de 2,30 mg/24 h (GAUDIER (32)) à 40 mg/24 h (KENNEDY (54)).

Cette accumulation d'homocystine et de méthionine peut également être mise en évidence dans le liquide céphalo-rachidien des homocystinuriques.

D - A côté de ces examens fondamentaux, de multiples troubles ont été mis en évidence :

- L'excrétion urinaire des ions sulfates est très inférieure à la normale sans être toutefois nulle, témoignant ainsi soit d'une activité enzymatique résiduelle, soit de l'existence d'une voie métabolique différente de celle passant par la cystéine.

- L'excrétion urinaire de cystathionine et de cystine est diminuée.

- CAREY (13) et ses collaborateurs ont trouvé chez trois sujets homocystinuriques, un taux sérique d'acide folique abaissé.

L'acide folique étant un donneur de radicaux méthyl, il pourrait, chez l'homocystinurique, être utilisé en excès car il favorise ainsi la reconversion de l'homocystine en excès, en méthionine.

- On a noté également dans les urines de malades homocystinuriques, la présence de corps nouveaux :

- . Homolanthionine (PERRY) (78)
- . 5-Amino, 4-imidazole carboxamide
- 5'-S-Homocysteinylnriboside (A.I.C.H.R.)

E - L'épreuve de charge en méthionine, soit par voie orale (BRENTON (6), LASTER (64)), soit par voie intraveineuse (BRENTON (6)) est appliquée beaucoup plus au dépistage des hétérozygotes qu'aux sujets homocystinuriques où elle ne fait que majorer les troubles biologiques existants.

Malgré tout, nous en donnerons ici la technique la plus couramment employée et les résultats.

La charge orale est employée à la dose moyenne de 100 à 150 mg/kg. Au delà, des troubles, en particulier digestifs, apparaissent chez la plupart des sujets.

On pratique des prélèvements plasmatiques sur lesquels on dose la méthionine, dès la 1ère heure qui suit la prise orale puis ensuite régulièrement espacés sur une durée totale de 48 heures.

Chez le sujet normal, le taux plasmatique augmente progressivement pour atteindre son maximum entre la 2e et la 6e heure puis il décroît lentement pour revenir à la normale en moins de 24 heures.

Chez l'homocystinurique, le taux maximum de méthionémie est atteint plus rapidement et est plus élevé que chez le sujet normal mais surtout le retour au chiffre de départ se fait beaucoup plus lentement et peut n'être atteint que 72 heures ou même plus après l'ingestion.

L'épreuve par charge intra-veineuse donne pratiquement des résultats superposables aux précédents.

F - Ainsi que nous l'avons déjà noté, MUDD, (74) en 1965, réussit à doser directement sur un prélèvement hépatique (prélevé post mortem ou par ponction biopsie) l'activité de la cystathionine synthétase. Il confirme ainsi le trouble métabolique puisque chez l'homocystinurique, cette activité est trouvée nulle ou à l'état de traces.

Cet examen, évidemment complexe, n'est pas en pratique utilisé pour le diagnostic positif de la maladie, de même que l'étude du devenir de la méthionine marqué au S^{35} qui a confirmé le trouble métabolique.

II/ Examen explorant la coagulation sanguine

Habituellement, les tests explorant globalement la coagulation sanguine (temps de saignement, temps de coagulation, thrombo-élastogramme) sont normaux. Seul GAUDIER (32) signale l'observation d'un jeune homocystinurique où l'on a pu mettre en évidence un déficit important du complexe prothrombique (28 p.cent) portant surtout sur l'accélélerine (23 p.cent), un peu sur la proconvertine (45 p.cent). Ces chiffres isolés sont difficilement interprétables.

Chez un autre malade, GAUDIER (32) signale également une hyperplaquettose à 872 000 par mm^3 mais le plus souvent le chiffre des plaquettes est normal.

Par contre dans un petit nombre d'observations certains auteurs (GAUDIER (32), MAC DONALD (65), CUSWORTH (24)) ont pu mettre en évidence une augmentation de l'adhésivité et de l'agrégabilité plaquettaires.

Ce dernier fait tire son importance de son

rôle éventuel dans l'apparition des accidents thrombo-emboliques.

C'est MAC DONALD (65) qui, le premier, nota une augmentation de l'adhésivité plaquettaire chez des sujets homocystinuriques. Il démontra en outre qu'in vitro l'adhésivité des plaquettes normales était augmentée par l'adjonction d'homocystine.

Il existe peu d'observations d'homocystinuriques où une étude des fonctions plaquettaires ait été faite.

GAUDIER (32), dans une observation, note une élévation du test de Salzman (mesure de l'adhésivité plaquettaire in vivo) à 60 p.cent (normal entre 20 et 47 p.cent). CUSWORTH (24), en 1969, utilisant la méthode de WRIGHT, observa, chez 13 homocystinuriques, une augmentation nette et de l'adhésivité et de l'agréabilité plaquettaires.

Dans l'observation que nous présentons, l'étude des fonctions plaquettaires a été réalisée avec une particulière attention. Elle a permis de mettre en évidence :

- une augmentation très nette de l'adhésivité et de l'agréabilité plaquettaires à divers agents agrégants,
- la constance de ces désordres plaquettaires puisqu'ils ont été retrouvés identiques à 4 examens successifs faits à 1 mois d'intervalle,
- l'inefficacité in vivo de drogues (aspirine et persantine) qui in vitro diminuent l'adhésivité et l'agréabilité plaquettaires.

Il faut remarquer que ces désordres vont de pair, chez notre malade, avec un taux d'homocystine dans le sang particulièrement élevé :

(7,10 mg/100 ml contre 2 à 3 mg/100 ml dans la plupart des observations).

Cette constatation est à ajouter à plusieurs arguments qui tendraient à démontrer qu'il existe une relation entre le taux d'homocystine dans le sang et les perturbations plaquettaires.

C'est ainsi que chez les 13 malades de CUSWORTH (24), après correction des troubles biologiques (par un traitement à base de Pyridoxine) on a noté une baisse de l'adhésivité plaquettaire.

De telles études n'ont pu être faites chez J.S. ; jusque là, la thérapeutique n'a pas entraîné d'amélioration biologique.

Il est probable que dans l'avenir, ces différents problèmes recevront une solution plus complète car, ainsi que J. CAEN (11) l'a écrit en 1968 : "nous considérons actuellement que le schéma proposé de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaire est beaucoup trop simple, il sera certainement complété dans l'avenir grâce à l'étude des différents facteurs plaquettaires et autres qui interviennent tout aussi bien dans l'adhésion que dans l'agrégation des plaquettes".

D'autre part, les nouveaux essais thérapeutiques que nous décrirons à ce chapitre laissent espérer que l'on possèdera dans l'avenir des moyens simples et efficaces pour réduire le taux d'homocystine sanguin des homocystinuriques.

Ces compléments d'étude sont absolument nécessaires car actuellement il ne s'agit évidemment que d'une hypothèse à laquelle on peut opposer plusieurs arguments :

- les malades homocystinuriques qui présentent de tels troubles des fonctions plaquettaires sont parfois indemnes de toutes lésions thrombo-emboliques. C'est le cas en particulier de notre observation.

L'hypertension artérielle paroxystique qui a été observée dans les suites opératoires immédiates, est troublante mais elle ne peut être rattachée de façon certaine à un accident thrombo-embolique.

- Chez certains homocystinuriques, (telle l'observation n°3 de GAUDIER (32)) il n'existe pas d'augmentation de l'adhésivité plaquettaire (test de Salzman = 21 p.cent) bien que le taux d'homocystinémie soit élevé (3,2 mg/100 ml de sang).

III/ De multiples examens biologiques ont été réalisés chez ces malades homocystinuriques afin d'explorer les différents métabolismes. Ils n'ont pas montré de perturbations significatives. Signalons en particulier que :

- Les numérations formules sanguines n'ont pas montré de troubles de l'hématopoïèse.

- Le métabolisme phosphocalcique est normal.

- Les fonctions hépatiques sont également normales malgré la constatation fréquente d'un gros foie de stéatose.

- Les divers dosages enzymatiques (Transaminase, aldolase, créatine kinase, phosphatase) sont normaux.

Dans tous les cas où un caryotype a été pratiqué, celui-ci s'est révélé normal.

CAREY (13) signale l'association chez une fillette de 7 ans d'une entéropathie au gluten et

d'une homocystinurie avec des troubles importants de l'absorption intestinale. Ce cas est jusqu'alors unique.

-:-

ANATOMO - PATHOLOGIE

:-

1/ Les lésions oculaires

Les cristallins sont petits et sphériques. Il existe une dégénérescence des fibres zonulaires qui ont disparu totalement ou qui se sont rétractées en fusionnant avec l'épithélium ciliaire. (HENKIND (46), ASHTON (46)). Ces anomalies conjointes du cristallin et de ses fibres d'attache explique sa mobilité. Certains auteurs pensent qu'il s'agit d'une fibrogenèse anormale de la zonule qui serait, lors de son développement, privée d'un composé essentiel, du fait du trouble enzymatique.

Dans une observation de GAUDIER (32), l'examen anatomopathologique du cristallin extrait à l'occasion d'une poussée glaucomateuse aiguë s'est révélé normal.

2/ Les lésions vasculaires

Elles ont surtout été étudiées au niveau des vaisseaux de gros et de moyen calibre (aorte, artère rénale, artère coronaire, artère iliaque, artère carotide).

Plusieurs types de lésions ont été observées:

- Epaississement fibreux et élastique de l'intima avec parfois formation d'irrégularités (crêtes, bourrelet, rétrécissement étagé)

dans la lumière des vaisseaux (SCHIMKE (82)).

- Au niveau de la media, écartèlement des fibres musculaires dû à la prolifération du tissu intercellulaire (GIBSON (41)) (SCHIMKE (82)).

- Sur une coupe d'aorte proximale, SCHIMKE (82) note une disposition anarchique des fibres élastiques qui ont des directions variées et non plus concentriques.

Dans un grand nombre d'observations, on note également des lésions de thrombose, soit récente obstruant la lumière des vaisseaux, soit ancienne avec parfois une reperméabilisation des vaisseaux.

La responsabilité des lésions de la paroi des vaisseaux dans l'apparition des accidents thrombo-emboliques est discutée. Pour WHITE (98), les lésions constatées ne seraient que des séquelles de thromboses anciennes mais pour la plupart des auteurs (SCHIMKE (82), GIBSON (41)), il s'agit bien là de lésions primitives et celles-ci peuvent expliquer du moins en partie, les accidents thrombo-emboliques.

On n'a jamais retrouvé de lésions semblables à celle de médianécrose observée dans la maladie de Marfan.

3/ Les lésions cérébrales

Il existe parfois des lésions cicatricielles avec foyer de nécrose cérébrale témoignant de nombreux accidents vasculaires cérébraux parfois d'âges différents (SCHIMKE (82)).

CHOU (22) a observé dans un cas une dégénérescence spongieuse de la substance blanche

avec astrocytose. Au niveau de ces zones, des colorations spéciales auraient démontré l'existence d'un déficit en acides aminés souffrés.

DUNN (26) a remarqué dans une observation des zones corticales où les circonvolutions cérébrales apparaissent plus petites et plus nombreuses que normalement.

4/ Le foie

Il est très souvent augmenté de volume. Histologiquement, on note une surcharge graisseuse hépatique. Il s'agit d'une stéatose sans lésion de cirrhose ou de nécrose (CAREY (13), CARSON (15), SCHIMKE (82)). Pour CAREY (13), cette stéatose serait à prédominance centro-lobulaire.

5/ Les cheveux

Dans une observation, GAUDIER (32) a pratiqué chez un jeune malade aux cheveux blonds, un examen microscopique des cheveux. Il a constaté un dédoublement se produisant dès le bulbe et qui se retrouve sur toute la longueur du cheveu. En outre le pigment mélanique est assez rare.

Il faut signaler enfin que, chez ces malades, les autopsies pratiquées révèlent fréquemment des lésions thrombo-emboliques avec parfois des retentissements viscéraux (infarctus rénaux, infarctus pulmonaire ...) qui bien souvent n'avaient pas été diagnostiqués du vivant du malade.

DIAGNOSTIC POSITIF

-:-

Dans tous les cas, le diagnostic positif de la maladie repose sur les examens biologiques, mais il se pose différemment en pratique suivant que l'on s'adresse à des malades porteurs de lésions cliniques de l'homocystinurie ou à des malades indemnes de toutes atteintes cliniques.

A/ Chez les sujets présentant des lésions cliniques, il ne faut pas négliger l'importance de l'examen clinique. En effet, dans bien des cas, il permet d'envisager à lui seul le diagnostic d'homocystinurie. La constatation, en particulier, d'une luxation des cristallins chez un malade doit systématiquement imposer la recherche d'anomalies morphologiques et d'un retard mental même léger.

Il faut signaler également l'intérêt des grandes enquêtes réalisées parmi des populations particulières de malades :

- Sujets déficients mentaux
- Sujets présentant une luxation non traumatique du cristallin
- Sujets primitivement étiquetés "maladie de Marfan".

Ces enquêtes ont montré qu'un pourcentage variable de ces malades (5 p.cent environ estime Mac KUSICK) (67) sont en fait des homocystinuriques.

B/ Chez les sujets indemnes de toutes lésions cliniques, le diagnostic ne peut être que purement biologique. En pratique, ce diagnostic pose le problème du dépistage systématique de la maladie chez les nouveau-nés.

Plusieurs arguments plaident en faveur d'une telle pratique :

1) La réaction de Brandt qui apparaît comme le moyen le plus commode pour un tel dépistage, est une réaction dont la mise en oeuvre et l'interprétation des résultats sont très simples.

D'après HUMBELL (52), cette réaction pourrait même être réduite au simple dépôt d'une goutte d'urine sur une poudre réactive.

2) Des situations particulières (naissance d'un enfant dans une famille d'homocystinuriques connus) ont permis de constater que le nouveau-né homocystinurique éliminait de l'homocystine dans ses urines dès le 3^e jour de la vie. Un tel dépistage pourrait donc être réalisé alors que l'enfant est encore à la maternité.

3) Les premiers résultats thérapeutiques enfin, montrent que pour être efficace, un traitement diététique doit être entrepris avant l'apparition de toutes lésions cliniques, condition qui est réalisée chez le nouveau-né homocystinurique né cliniquement sain.

Tous ces faits ont conduit les différents auteurs ayant particulièrement étudié cette maladie, à souhaiter une telle pratique, d'autant que le nombre de cas publiés, depuis 7 ans que la maladie est connue, fait apparaître l'homocystinurie comme l'encéphalopathie métabolique la plus fréquente après la phényl-cétonurie.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

-:-

Le diagnostic entre l'homocystinurie et la maladie de Marfan présente si on le considère uniquement sur le plan clinique, quelques difficultés.

Ces deux maladies se présentent en effet comme l'association de troubles oculaires et d'anomalies morphologiques, à laquelle vient s'ajouter, dans les deux cas également, la possibilité de complications cardio-vasculaires.

Le tableau suivant permet de comparer les principaux signes cliniques des deux malades :

	Homocystinurie	Maladie de Marfan
Atteinte oculaire	+	+
Subluxation des cristallins	+	+
Myopie	+	+
Anomalies morphologiques	+	+
Complication cardio-vasculaire	+	+
Atteinte aortique (Média-nécrose)	0	+
Accident thrombo-embolique	+	+
Retard mental	+	0

Si l'on considère donc, les formes cliniques complètes des deux maladies on voit donc qu'un certain nombre de points, avec en particulier la présence ou pas d'un retard mental, permettent de distinguer homocystinurie et maladie de Marfan.

Il faut y ajouter également un critère génétique : la maladie de Marfan se transmet sur un mode autosomique dominant, l'homocystinurie sur un mode autosomique récessif.

En fait, dans les formes incomplètes et frustes ce diagnostic différentiel peut être difficile et nous avons vu qu'un grand nombre d'homocystinuries avait été dépisté chez des malades primitivement étiquetés "Maladie de Marfan".

La réaction de Brandt prend alors toute son importance, elle permet en quelques minutes de distinguer l'une et l'autre des deux maladies et elle doit faire partie des examens à pratiquer systématiquement devant un malade suspect de "Maladie de Marfan".

GENETIQUE

-:-

Le caractère autosomique récessif de la transmission de l'homocystinurie est actuellement formellement établi par plusieurs ordres de faits :

- on retrouve dans la fratrie des malades, des sujets sains.
- les parents sont toujours indemnes. Ils peuvent toutefois présenter des troubles mentaux légers (névroses, dépression ...)
- les sujets homocystinuriques mariés à des sujets normaux ont des enfants indemnes
- on relève avec une particulière fréquence la présence de mariage consanguin chez les parents des malades (4 cas sur 20 pour SCHIMKE, 1 cas sur 7 pour CARSON) (15).
- les deux sexes sont atteints avec une égale fréquence.

A ces arguments proprement génétiques s'ajoutent des arguments biologiques:

1) le dosage de l'activité en cystathionine synthétase effectué chez les parents des homocystinuriques est environ moitié moindre de la normale,

2) la réponse des parents à l'épreuve de charge en méthionine est intermédiaire entre la réponse du sujet sain et celle du sujet homocystinurique, mais ce dernier fait n'a pas été retrouvé de façon constante, et seul le do-

sage de la cystathionine synthétase sur biopsie hépatique permettrait un dépistage des hétérozygotes.

Récemment MUDD (71) a étudié ce même taux d'activité de la cystathionine synthétase, dans des cultures de cellules dérivées d'une biopsie cutanée.

Les résultats sont superposables à ceux obtenus par ponction biopsie hépatique.

Il aurait même obtenu des résultats équivalents sur des cultures de cellules amniotiques prélevées par ponction, ce qui permettrait un diagnostic de l'affection chez le fœtus avant la fin du 2e trimestre.

TRAITEMENT

-:-

Le traitement de l'homocystinurie n'en est encore qu'à ses débuts et de nombreux essais thérapeutiques sont actuellement en cours.

Chez le nouveau-né, les premiers résultats (KOMROWER (57), PERRY (76)) sont encourageants. Par contre, chez les sujets présentant des lésions cliniques déjà constituées, le traitement est beaucoup plus incertain, et dans son application, et dans les résultats obtenus.

Les expérimentations chez l'animal n'ont pu reproduire la maladie (GERRITSEN, KLAVINS (55)), et, dans l'ignorance où nous sommes de la pathogénie exacte des lésions réalisées, les essais thérapeutiques actuels se proposent tous de corriger certains des troubles métaboliques engendrés par la maladie.

1) Le traitement diététique consistant en un régime pauvre en méthionine, est la première solution thérapeutique qui fut proposée. A ce régime, il faut adjoindre un apport massif de cystine, puisqu'à l'inverse du sujet normal, cet acide aminé chez l'homocystinurique devient indispensable.

a) Mise en oeuvre du régime

Le régime diététique pauvre en méthionine est un régime difficile à réaliser d'autant que les premiers essais thérapeutiques ont mon-

tré que pour être efficace, l'apport de méthionine ne devait pas dépasser des taux de l'ordre de 10 à 20 mg par kilo et par 24 heures (CARSON (19), KOMROWER (57), PERRY (76)).

L'apport supplémentaire de cystine doit être massif : de l'ordre de 150 à 200 mg/kilo/24 h.

En pratique, à côté de ces deux impératifs, le régime proposé doit également tenir compte :

- de l'apport calorique global
- de l'apport protéique global et des autres acides aminés indispensables
- des graisses et des sucres
- des vitamines.

Ceci d'autant plus soigneusement que dans la majorité des cas, ces régimes s'adressent à des nourrissons ou à de jeunes enfants chez qui le régime doit par ailleurs assurer une croissance harmonieuse.

De tels régimes, aussi rigoureux, peuvent être réalisés de manière entièrement synthétique. On utilise pour ceci des mixtures d'acide aminé additionnées de gélatine qui, seules, permettent d'équilibrer exactement l'apport de protéine et d'acide aminé indispensables à l'organisme.

Mais si ces régimes synthétiques peuvent être acceptés chez le nourrisson, au fur et à mesure que l'enfant grandit, il est de plus en plus difficile de lui faire accepter une telle alimentation ; viennent également s'ajouter des difficultés matérielles, telles que la nécessité d'un centre diététique spécialisé à proximité du lieu où l'enfant est élevé.

Certains aliments naturels à faible teneur en protéine et en méthionine (lentilles, pommes de terre, soja, fruit, pain sans gluten...)

peuvent être alors utilisés mais ils ne permettent évidemment pas des régimes aussi stricts.

b) Résultats

1) Chez des sujets porteurs de lésions cliniques

Chez de tels malades, la plupart des auteurs s'accordent pour reconnaître que le traitement diététique n'a aucun effet sur les signes cliniques de la maladie, en particulier, il n'existe aucune amélioration du retard mental si celui-ci existait avant le début du traitement.

ROSEMBERG (cité par GAULL (35)) signale malgré tout que le traitement diététique appliqué chez un garçon de 7 mois a permis une diminution de fréquence des crises convulsives. O'BRIEN (cité par GAULL (35)) signale également que le traitement diététique appliqué chez un enfant de 15 mois présentant un retard psychomoteur léger, a permis d'obtenir après 1 an de traitement, un comblement de ce retard.

Mais de tels résultats sont tout à fait isolés et les résultats obtenus sont très difficiles à apprécier de façon objective.

Par contre, sur le plan biologique, des résultats indiscutables sont obtenus.

Dans pratiquement 100 p.cent des cas, on obtient une réduction des taux sanguins d'homocystine et de ses taux d'excrétion urinaire de plus de la moitié de leur taux de départ (CARSON) (19).

Les taux sanguins de méthionine ont été abaissés dans certains cas, dans d'autres ils sont restés inchangés malgré le régime diététique (CARSON (19)).

2) Chez le nouveau-né

C'est chez ces malades, indemnes de toutes lésions cliniques d'homocystinurie, que des résultats encourageants ont été obtenus, mais il n'existe actuellement que deux observations de ce type, ce qui, évidemment, est insuffisant pour tirer des conclusions définitives.

Deux auteurs, KOMROWER (57) et PERRY (76) ont eu l'occasion de surveiller sur le plan clinique et biologique, deux nouveau-nés dont la fratrie présentait plusieurs cas d'homocystinurie. Ces deux nouveau-nés se sont révélés être tous deux homocystinuriques. Le diagnostic biologique a pu être porté respectivement à la 56^e heure (PERRY (76)) et au 4^e jour de la vie (KOMROWER), par la constatation dans les urines de traces d'homocystine.

Le malade de PERRY (76) a été traité dès le 16^e jour de la vie alors qu'il n'existait que des anomalies biologiques : Réaction de Brandt positive, méthionine plasmatique égale à 28,70 mg/100 ml, homocystine plasmatique égale à 0,50 mg/100 ml.

Le traitement diététique a consisté en un régime pauvre en méthionine enrichi de cystine à raison de 100 mg/kg/24 heures. Le retour à la normale de tous les troubles biologiques a été obtenu au 53^e jour.

A l'âge d'un an, l'enfant était cliniquement normal, la croissance n'avait pas été entravée par le régime, l'enfant pesait 10 kg, le coefficient intellectuel global était à 99. A 3 ans, il est cliniquement et biologiquement normal.

Le malade de KOMROWER (57) a été traité dès le 9^e jour de la vie alors que la méthionémie

était à 26,8 mg/100 ml et que l'homocystinémie était à 1,2 mg/100 ml.

Le traitement diététique mis en oeuvre, apportait 24 mg/kg par 24 heures de méthionine et 140 mg/kg/24 heures de cystine.

Actuellement à 2 ans et 4 mois, l'enfant est cliniquement et biologiquement normal. Seul un genu valgum est noté. Le coefficient intellectuel global est égal à 100.

Dès l'âge de 6 mois, on a toléré un régime moins strict apportant jusqu'à 42 mg/kg/24 h de méthionine et à l'âge de 10 mois, on a introduit dans le régime, jusqu'alors entièrement synthétique, divers aliments naturels (pommes de terre, sucre, lentilles, jambon et fruit).

Ces deux observations jusqu'alors uniques sont à ajouter aux arguments en faveur d'un dépistage précoce systématique de la maladie.

3) Traitement par la vitamine B6.

La vitamine B6 est le co-facteur de la cystathionine synthétase, enzyme manquant dans l'homocystinurie, aussi BARBER et SPAETH (3) ont-ils eu l'idée de traiter 3 sujets homocystinuriques par administration de pyridoxine à dose très élevée : de l'ordre de 500 mg par 24 heures.

Chez les 3 malades, un retour à la normale des troubles biologiques, a été obtenu en 2 à 4 semaines.

Malheureusement, ces résultats sont loin d'être constants. HOOFT et CARTON (51), appliquant la même méthode, n'ont obtenu que des résultats très partiels. GAUDIER (32), CHASE (20) et PERRY (78) n'ont obtenu pour leur part aucun

résultat.

Malgré tout, dans le doute, étant donné la facilité de mise en oeuvre et l'absence de toxicité d'un tel traitement, beaucoup d'auteurs l'associent systématiquement au régime diététique.

4) Essais thérapeutiques divers

Nous regrouperons sous ce chapitre 4 essais thérapeutiques qui ont été tentés sur des cas isolés et qui n'en sont encore qu'au stade de l'expérimentation.

Trois de ces essais ont pour but de réduire le taux d'hémocystine dans le sang, le quatrième se propose d'induire in vivo la synthèse de cystathionine, substance qui fait défaut chez les homocystinuriques puisque située en aval du bloc enzymatique.

A) CUSWORTH et DENT (24) (1969) ont remarqué que l'homocystine qui est normalement absente du plasma, a malgré tout une clearance rénale égale à 0,3 ml par minute (CARSON). Il est donc logique de penser que sa réabsorption par le tubule rénal doit emprunter un mécanisme normalement utilisé par des substances présentes dans le plasma du sujet sain. Ces auteurs ont supposé que ce mécanisme était celui commun à la cystine, à la lysine, à l'arginine et à l'ornithine.

On pouvait alors espérer qu'en apportant une de ces substances en excès, on pourrait par un phénomène de compétition, augmenter la clearance rénale de l'homocystine.

Effectivement des résultats très concluants ont été obtenus par l'injection intra-veineuse de glutamate d'arginine mais l'on ne sait pas

encore si la voie orale permettra d'obtenir des taux sanguins d'arginine suffisamment élevés pour obtenir un bon résultat thérapeutique.

B) PERRY (77) en Angleterre et SARDHAWALLA (77) au Canada ont associé au traitement classique : régime pauvre en méthionine avec apport supplémentaire de cystine, un donneur de radicaux méthyl(choline ou bêtaïne). Ces substances favorisent la reconversion de l'homocystine en méthionine en fournissant leurs radicaux méthyl. PERRY (77) a traité de cette façon 3 homocystinuriques âgés de 7, 14 et 16 ans qui avaient tous trois des homocystinémies très élevées et dont deux avaient des antécédents thrombo-emboliques. Le régime apportait 10 mg/kg/24 h de méthionine et l'apport supplémentaire de cystine était de 1,50 g par 24 heures. Le citrate de choline était donné per os, en 4 prises de 2,50 g chacune en traitement discontinu (2 mois sur 4 environ).

Après un tel traitement, l'homocystinémie est tombée au 1/3 environ de sa valeur de départ et a été accompagnée d'une baisse notable de la méthionémie. Après plusieurs mois de traitement, les malades n'ont présenté aucun trouble de croissance ni accident évolutif.

C) Ainsi que nous l'avons vu, CAREY (14) a noté chez les homocystinuriques, des taux sériques abaissés d'acide folique. Il a essayé chez 2 frère et soeur homocystinuriques âgés de 14 et 15 ans qui présentaient un taux d'acide folique particulièrement bas, de leur fournir, en plus du traitement diététique habituel, 20 mg d'acide folique par 24 heures en 5 prises per os.

Ce traitement a eu pour effet de faire remonter très nettement le taux sanguin d'acide folique, mais aussi de diminuer le taux urinaire

d'homocystine de près de la moitié et d'augmenter la méthionine. L'amino-acidurie totale restant à peu près stable.

Le mode d'action de l'acide folique dans le métabolisme de l'homocystine se situerait également au niveau de sa méthylation en méthionine.

D) Enfin WONG (101) a démontré que chez l'homocystinurique, la cystathionine peut être synthétisée dans le foie à partir de l'homosérine et de la cystéine. Or si la cause du retard mental est pour l'instant inconnue, on peut penser qu'étant donné la haute concentration en cystathionine du cerveau humain normal, ce déficit en cystathionine joue un rôle important dans la genèse des troubles mentaux. Malheureusement, à cause du coût élevé et de la clearance importante de cet acide aminé, on ne peut traiter ces malades directement par la cystathionine. Une supplémentation orale en homosérine et en cystéine chez 2 fillettes âgées de 9 ans et de 4 ans $\frac{1}{2}$, homocystinuriques, s'est accompagnée d'une excrétion urinaire de cystathionine en quantité similaire à celle de sujets normaux.

Ce traitement pourrait éventuellement améliorer le diagnostic.

CONCLUSIONS

-:-

L'homocystinurie est une maladie héréditaire du métabolisme de la méthionine, due à un déficit en cystathionine synthétase, enzyme spécifique nécessaire à la dégradation de cet acide aminé.

Elle est caractérisée sur le plan biologique par l'élimination dans les urines d'un acide aminé soufré : l'homocystine.

Cliniquement, l'affection est caractérisée par l'association de troubles oculaires, d'un retard mental, d'anomalies morphologiques et d'accidents évolutifs thrombo-emboliques. Seuls les troubles oculaires sont constants.

Tous ces signes cliniques se constituent progressivement au cours de l'évolution de la maladie, souvent précocement dans les premières années de la vie.

Le nouveau-né homocystinurique, bien qu'éliminant de l'homocystine dans ses urines dès les premiers jours, naît indemne de toutes lésions cliniques.

Les premiers essais thérapeutiques permettent de supposer qu'un traitement diététique efficace, appliqué dès la naissance, aurait toute chance de prévenir la survenue des différents

signes cliniques de la maladie.

Par contre une fois ces lésions installées le traitement est beaucoup plus incertain. Il doit avoir pour but essentiel de prévenir les complications thrombo-emboliques dont dépend en grande partie le pronostic vital de l'homocystinurie.

C'est pour cette raison que la plupart des auteurs ayant étudié cette affection souhaite un dépistage systématique de l'homocystinurie chez le nouveau-né.

La réaction de Brandt, réaction colorée, permettrait par sa simplicité une telle pratique.

Notre observation présente une symptomatologie clinique complète. Elle se singularise cliniquement par la survenue d'un accident transitoire d'hypertension artérielle et par l'importance des troubles oculaires qui ont nécessité à plusieurs reprises des actes thérapeutiques d'urgence.

L'étude des fonctions plaquet-taires dont notre malade a fait l'objet semble particulièrement intéressante. Elle a montré une augmentation importante de l'adhésivité et de l'agrégabilité des plaquettes rejoignant ainsi l'hypothèse d'une origine plaquettaire aux accidents thrombo-emboliques de cette maladie.

Le test de charge en méthionine appliqué à la proche famille du malade n'a décelé aucune anomalie, mettant ainsi en doute la valeur de ce test pour le dépistage des hétérozygotes.

Enfin cette observation confirme les résultats inconstants du traitement par la pyridoxine.

Vu :

Le Président :

Signé : Julien MARIE

Vu :

Le Doyen honoraire,
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine :

Signé : G. BROUET

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : Robert MALLET

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- 1) ARNOTT (E.J.) et GREAVES (D.P.)
Ocular involvement in homocystinuria.
Brit. J. Ophtal. 1964, 48, 688.
- 2) BADETTI (L.) et LAURENT (B.)
Homocystinurie chez un enfant de 12 ans.
Pédiatrie, 1967, 22, 374.
- 3) BARBER (G.W.) et SPAETH (G.L.)
Pyridoxine therapy in homocystinuria.
Lancet, 1967, 1, 337.
- 4) BESSMAN (S.P.), KOPPANYI (Z.H.) et
WAPNIR (R.A.)
A rapid method for homocystine assay in
physiological fluids.
Anal. Biochemic. 1967, 18, 213.
- 5) BONAMOUR (G.) and Al.
Detachment of the crystalline lens and
homocystinuria.
Ophtalmologica - Basel, 1968, 156, 267.
- 6) BRENTON (D.P.), CUSWORTH (D.C.), GAULL (G.E.)
Homocystinuria : Clinical and dietary
studies.
Quart. UJ. Med. 1966, 35, 325.
- 7) BRENTON (D.P.), CUSWORTH (D.C.), GAULL (G.E.)
Homocystinuria : metabolic studies on
three patients. J.Pediat., 1965, 67, 58.

- 8) BRENTON (D.P.), CUSWORTH (D.C.)
Homocystinuria. Metabolisme of S 35
Méthionine.
Clin. Scie., 1966, 31, 197.
- 9) BRENTON (D.P.), CUSWORTH (D.C.), GAULL (G.E.)
Homocystinuria : biochemical studies
of tissues including a comparaison with
cystathionuria.
Pediatrics, 1965, 35, 50.
- 10) BRETT (E.M.)
Homocystinuria with epilepsy.
Proc. Roy. Soc. Med. 1966, 59, 484.
- 11) CAEN (J.)
Fonctions des plaquettes sanguines.
Actualités hématologiques 1968, 2e série,
Masson éditeur, page 174.
- 12) CARREY (M.), FENNELLY (J.J.), FITZGERALD (O.)
Folate metabolism in homocystinuria.
Irish. J. Med. Sci., 1966, 6, 488.
- 13) CAREY and Al.
Homocystinuria : A clinical and pathological
study of nine subjects in
six families.
American Journal of medecine, 45,
juillet 68, 7.
- 14) CAREY (M.C.), FENNELLY (J.J.), FITZGERALD (O.)
Homocystinuria : subnormal folate levels
Increased folate clearance and effects
of folic acid therapy.
American Journal of medecine, 45,
juillet 68, 26.
- 15) CARSON (N.A.J.), DENT (C.E.), FIELD (C.M.B.),
GAULL (G.E.)
Homocystinuria : Clinical and pathological
review of ten cases.
J. Pediat. 1965, 66, 565.

- 16) CARSON (N.A.)
Biochemical response to oral pyridoxine
in homocystinuria.
Arch. Dis. Child., 43, déc. 1968, 747.
- 17) CARSON (N.A.J.), NEILL (D.W.)
Metabolic abnormalities detected in a
survey of mentality back wards
endivudals in Northern Ireland.
Arch. Dis. Child., 1962, 37, 505.
- 18) CARSON (N.A.J.), CUSWORTH (D.C.), DENT (C.E.),
FIELD (C.M.B.), NEILL (D.W.) et WESTALL (R.)
Homocystinuria : a new inborn error
of metabolism associated with mental
deficiency.
Arch. Dis. Child., 1963, 38, 425.
- 19) CARSON (N.A.J.)
Homocystinurie.
Amer. J. Dis. Child. janvier 1967,
vol. 113, n°1, 95-97.
- 20) CHASE (H.P.), GOODMAN (S.I.), O'BRIEN (D.)
Treatment of homocystinuria.
Arch. Dis. Child., 1967, 42, 514.
- 21) CHATAGNER (F.)
Aspects biochimiques de quelques anoma-
lies congénitales du métabolisme des
acides aminés soufrés.
Exposé annuel de Biochimie Médicale,
Paris 1967, page 53.
- 22) CHOU (S.M.) et WAISMAN (H.A.)
Spongy degeneration of the central
nervous system. Case of homocystinuria.
Arch. Path., 1965, 79, 357.

- 23) COIGNET (J.), BERNARD (J.) et GALL
A propos d'un cas d'homocystinurie.
Pédiatrie, mars 1967, t.XXII, n°2,
234-235.
- 24) CUSWORTH (D.C.), DENT (C.E.)
Homocystinuria.
British Medical Bulletin, 25 janvier
69, 42.
- 25) DAUTREVAUX (M.)
Les anomalies héréditaires du métabo-
lisme de la méthionine.
Actualités Métaboliques en Pédiatrie,
1967. Douin Editeur, 8 Place de l'Odéon,
Paris (6e), pp.353-359.
- 26) DUNN (H.G.), PERRY (T.L.), DOLMAN (C.L.)
Homocystinuria : a recently discovered
cause of mental defect and cerebro-
vascular thrombosis.
Neurology, 1966, 16, 407.
- 27) FARRIAUX (J.P.)
Les méthodes de dépistage des anomalies
du métabolisme des acides aminés.
Aspects techniques et résultats person-
nels.
Revue de Pédiatrie, 1968, IV 2, mars-
avril 99.
- 28) FIELD (C.B.M.), CARSON (N.A.J.),
CUSWORTH (D.C.), DENT (C.E.) et NEILL (D.W.)
Homocystinuria : a new disorder of
metabolism.
Abstracts Xth Int. Cong. Pediat.,
Lisbon. 1962, p.275.
- 29) FINKELSTEIN (J.D.), MUDD (S.H.), IRREVERRE (F.)
et LASTER (L.)
Homocystinuria due to cystathionine

synthetase diffeciency : the mode of inheritance.

Science, 1964, 147, 785.

- 30) GAUDIER (B.), FRANCOIS (P.), BISERTE (G.),
NUYTS (J.P.) et BOMBART (E.)
L'homocystinurie.
Pédiatrie, 1966, t.XXI, n°8, pp.889-898.
- 31) GAUDIER (B.), NUYTS (J.P.), BOMBART (E.)
L'homocystinurie.
La Médecine Infantile, mars 1967, n°3,
pp.223-236.
- 32) GAUDIER (B.) et coll.
L'homocystinurie.
Archives Françaises de Pédiatrie,
1968, n°5, tome 25, p.541.
- 33) GAULL (G.), GAITONDE (M.K.)
Homocystinuria : an observation of the
inheritance of cystathionine synthetase
deficiency.
J. Human Genet. 1966, 3, 194.
- 34) GAULL (G.E.), RASSIN (D.K.), STURMAN (J.A.)
Pyridoxine dependency in Homocystinuria.
Lancet, 1968, 2, 7581, 1302.
- 35) GAULL (G.E.)
The pathogenesis of homocystinuria.
Amer. J. Dis. Child., janvier 1967,
vol.13, n°1, pp.103-108.
- 36) GAULL (G.E.), CUSWORTH (D.C.), BRENTON 5(D.),
DENT (C.E.)
The biochemical defect in homocystinuria.
Jour. of Ped., 1964, 65, 1049.
- 37) GERRITSEN (T.) et WAISMAN (H.A.)
Homocystinuria : absence of cystathio-
nine in the brain.
Science, 1964, 145, 588.

- 38) GERRITSEN (T.) et WAISMAN (H.A.)
Homocystinuria, an error in the
metabolism of methionine.
Pediatrics, 1964, 33, 413.
- 39) GERRITSEN (T.), VAUGHAN (J.G.),
WAISMANN (H.A.), KAVEGGIA (E.)
The identification of homocystine in
the urine.
Biochem. Biophys. Res. Comm., 1962,
9, 43.
- 40) GFELLERS (J.), BUDLIGER (H.)
Homocystinuria and os lunatun.
Lancet, 1966, 2, 548.
- 41) GIBSON (J.B.), CARSON (N.A.J.), NEILL (D.W.)
Pathological findings in homocystinuria.
J. Clin. Path., 1964, 17, 427.
- 42) GIRARD (P.F.), SCHOTT (B.), BADI (B.),
BOUCHER (M.), DAVID (M.)
Observation d'homocystinurie familiale
avec altération carotidienne et luxation
du cristallin.
Lyon Médical 1967, n°49, 1369.
- 43) GREER (M.), WILLIAMS (C.M.)
Diagnosis of homocystinuria by gas
chromatography.
Ann. Bioche., 1967, 19, 40.
- 44) HALL (W.K.), CORVELL (M.E.), HOLLOWELL (J.G. Jr),
THEVAOS (T.G.)
Metabolic study in homocystinuria.
Ped. Proc. 1965, 24, 470.
- 45) HAMBRAEUS (L.) and Al.
Biochemical and therapeutique studies
in two cases of homocystinuria.
Clinical Science, décembre 68, 35, 457.

- 46) HENKIND (P.), ASHTON (N.)
Ocular pathology in homocystinuria.
Transactions of the Ophtalmological
Societies of the United Kingdom.
1965, vol. LXXXV, p.21.
- 47) HOLLOWELL (J.G.), CORYELL (M.E.), HALL (W.K.)
et THEVAOS (T.G.)
Studies of homocystinuria in a negro
family.
Amer. Soc. Pediat. Res., mai 1965,
35th ann. Meet., Philadelphia. Abstracts
O.119.
- 48) HOLT (J.F.), ALLEN (R.J.)
Radiologic signs in the primary
aminoacidurias.
Ann. Radiol., 1967, 10, 317.
- 49) HOOFT (C.), CARTON (D.), SAMYN (W.)
Pyridoxine treatment in homocystinuria.
Lancet, 1967, 1, 1384.
- 50) HOOFT (C.), CARTON (D.)
L'homocystinurie.
Archives françaises de Pédiatrie,
1967, 24, 244.
- 51) HOOFT (C.), et CARTON (D.)
L'homocystinurie.
Soc. Belge Pédiatrie, Spa, 4 juin 1966.
- 52) HUMBEL (R.), KUTTER (D.)
Dépistage et diagnostic de l'homocys-
tinurie.
Helv. Paediat. acta, 1967, 22, 390.
- 53) HURWITZ (L.J.) and Al.
Electromyographic evidence of a muscle
lesion in homocystinuria.
Acta paediatrica scandinavia, sept.68,
57, 401.

- 54) KENNEDY (C.), SHIH (V.E.), ROWLAND (L.P.)
Homocystinuria : a report in two
siblings.
Pediatrics, 1965, 36, 736.
- 55) KLAVINS (J.V.) et JOHANSEN (P.V.)
Pathology of amino-acid excess.
Arch. Path., 1965, 79, 600.
- 56) KLAVINS (J.V.)
Pathology of amino-acid excess I.
Effects of administration of excessive
amounts of sulphur containing amino-
acids : homocystine.
Brit. J. exp. path., 1963, 44, 507.
- 57) KOMROWER (G.M.), LAMBERT (A.M.), CUSWORTH (D.C.),
WESTALL (P.G.)
Dietary treatment of homocystinuria.
Arch. Dis. Child., 1966, 41, 666.
- 58) KOMROWER (G.M.) et WILSON (V.K.)
Homocystinuria.
Proc. Roy. Soc. Med., 1963, 56, 996.
- 59) KOMROWER (G.M.)
Dietary treatment of homocystinuria.
Amer. J. Dis. Child., janvier 1967,
vol. 113, n°1, pp.98-100.
- 60) LARRIEU (M.J.), SULTAN (Y.)
Nouvelles techniques de l'hémostase.
Actualités hématologiques 1967, 1ère
série, Masson édit. p.57.
- 61) LASTER (L.), MUDD (S.H.), FINKELSTEIN (J.D.)
IRREVERRE (F.)
Homocystinuria due to cystathionine
synthetase deficiency. The metabolism
of L Methionine.
J. Clin. Invest., 1965, 44, 1708.

- 62) LASTER (L.), SPAREN (G.L.), WILD (S.H.),
FINKELSTEIN (J.D.)
Homocystinuria due to cystathionine
synthetase deficiency.
Ann. Intern. Med. 1965, 63, 1117.
- 63) LIEBERMAN (T.W.), KODOL (S.M.), HARBSTEIN (J.)
Acute glaucoma, Ectopia Lentis, and
homocystinuria.
American Journal Opht., 1966, 61, 252.
- 64) LASTER (L.), HARBSTEIN (J.), WILD (S.H.),
HEIZER (W.D.)
A previously unrecognized disorder of
metabolism of sulfur-containing
compounds. Abnormal primary excretion
of S. sulfo L. cysteine, sulfite and
thiosulfate in a severely retarded
child with ectopia lentis.
J. Clin. Invest. 1967, 46, 1082.
- 65) MAC DONALD (L.), BRAY (C.)
Homocystinuria : thrombosis and the
blood platelets.
Lancet, 1964, 1, 745.
- 66) MAC KUSICK (V.A.)
Homocystinuria.
Arch. Ophtel., 1966, 75, 149.
- 67) MAC KUSICK (V.A.)
Heritable disordre of connective
tissue. Chap. IV : Homocystinuria.
Tenth Edition, 1966 - The
C.V. Mosby Company.
- 68) MEYER (D.), LARRIEU (M.J.)
L'analyse des fonctions plaquettaires:
mesure de l'adhérence des plaquettes
au verre par sang total (Méthode de
Salzman).
Revue Française d'études cliniques et
biologiques, 1967, 12, 7, 736.

- 69) MOREELS (CL.) and AL.
The Roentgenographic features of
homocystinuria.
Radiology 1968, 90, 6, 1150.
- 70) MOZZICONACCI (P.), BOISSE (J.) et coll.
Les maladies métaboliques des acides
aminés avec arriérations mentales.
Paris, l'Expansion Scientifique, 1968,
395 pages.
- 71) MUDD (S.H.), UHLENDORF (B.W.)
Cystathionine synthase in tissue
culture derived from human skin : enzyme
defect in homocystinuria.
Science Washington, 1968, 31 mai, 160,
1007.
- 72) MUDD (S.H.), IRREVERRE (F.), LASTER (L.)
Sulfite oxydase deficiency in man :
demonstration of the enzymatic defect.
Science, 1967, 156, 1599.
- 73) MUDD (S.H.), FINKELSTEIN (J.D.),
IRREVERRE (F.), LASTER (L.)
Transsulfuration in mammals : micro
assays and tissue distributions of
methionine activating ; enzyme, cysta-
thionine synthetase and cystathionase.
J. Biol. Chem., 1965, 240, 4382.
- 74) MUDD (S.H.), FINKELSTEIN (J.D.),
IRREVERRE (F.), LASTER (L.)
Homocystinuria : an enzymatic defect.
Sciences, 1964, 143, 1443.
- 75) PERRY (T.L.), HANSEN (S.), BAR (H.F.),
Mc DOUGALL (L.)
Homocystinuria : excretion of a new
sulfur-containing amino-acid in urin.
Science, 1966, 152, 776.

- 76) PERRY (T.L.), DUNN (H.G.), HANSEN (S.),
Mc DOUGALL (L.), WARRINGTON (P.D.)
Early diagnosis and treatment of
homocystinuria.
Pediatrics, 1966, 37, 502.
- 77) PERRY (T.L.) and Al.
Treatment of homocystinuria with a low
methionine diet, supplemental cystine
and a methyl donor.
Lancet, 1968, 2, 474.
- 78) PERRY (T.L.), HANSEN (S.), BAR (H.P.),
Mc DOUGALL (L.)
Homolanthionine excretion in homocys-
tinuria.
Science, 1966, 152, 1570.
- 79) PERRY (T.L.), HANSEN (S.), Mc DOUGALL (L.),
WARRINGTON (P.D.)
Sulfur containing amino-acids in the
plasma and urine of homocystinuria.
Cli. Chim. Acta 1967, 15, 409.
- 80) PRESLEY (G.D.) et SIDBURY (J.B.)
Homocystinuria and ocular defects.
American Journal of Ophtalmology 1967,
63, 1723.
- 81) PRESLEY (G.D.), STINSON (I.N.), SIDBURY (J.B.)
Homocystinuria at the north Carolina
state school for the blind.
Americ. J. Ophtal. 1968, 66, 5, 884.
- 82) SCHIMKE (R.N.), Mc KUSICK (V.A.), HUANG (T.),
POLLACK (A.D.)
Homocystinuria : studies of 30 families
with 38 affected members.
J.A.M.A. 1965, 193, 711.

- 83) SCHIMKE (R.N.), Mc KUSICK (V.A.), POLLACK (A.D.)
Homocystinuria simulating Marfan's syndrome.
Trans. Ass. Amer. Phys., 1965, 78, 60.
- 84) SINAKOS (Z.), CAEN (J.)
Une méthode simple, quantitative, de mesure de l'agrégation plaquettaire.
Revue Française d'Etudes cliniques et biologiques, mai 1966, 12, 5, 539.
- 85) SMITH (S.W.)
Roentgen findings in homocystinuria.
Americ. J. Roentgenol., 1967, 100, 147.
- 86) SOURDILLE (J.), DELTHIL (P.), LEGRAS (N.), DAYRAS (J.Cl.)
L'homocystinurie, cause probable de cécité de l'enfant.
Bulletins et mémoires de la Société Française d'Ophtalmologie. Séance du 6 mai 1969.
- 87) SPAETH (G.L.), BARBER (G.W.)
Homocystinuria in a mentally retarded child and her normal cousin.
Trans. Amer. Acad. Ophtal. Otolaryng., 1965, 69, 912.
- 88) SPAETH (G.L.) et BARBER (G.W.)
Homocystinuria : Its ocular manifestations. J. Ped. Ophtal., 1966, 3, 42.
- 89) SPIRO (H.R.), SCHIMKE N.R., WELCH (J.P.)
Schizophrenia in a patient with a defect in methionine metabolism.
J. Nerv. Ment. Dis., 1965, 141, 285.
- 90) TADA (K.)
Homocystinuria: amino-acid pattern of the liver. Tohoku Journal of Experimental Medicine, Tokyo. 1967, 92, n°4, august, 325.

- 91) TALLAN (H.H.), MOORE (S.), STEIN (W.H.)
J. Bioch. Chem. 1958, 230, 707.
- 92) TANCREDI (F.), FIORE (C.), De PAOLA (E.),
AURICCHIO (S.)
Su di un caso di omocistinuria.
Minerva Pediatr., 1967, 19, 642.
- 93) THOMAS (R.P.), HOLLOWELLE (J.G.), PETERS (HJ),
CORYELL (M.E.), LESTER (R.H.)
Homocystinuria and ectopia lentis in
negro family.
J.A.M.A. 1966, 198, 560.
- 94) TURNER (G.), DEY (J.) and TURNER (B.)
Homocystinuria : Report of two
australian families.
Australian Paediat. J. March 67, 3,
48-53.
- 95) VERGER (P.), BISERTE (G.), GUILLARD (J.H),
FARRIAUX (J.P.), ROULAND (F.), CAZEAU (J.),
ALBER (B.)
Une nouvelle observation familiale
d'homocystinurie.
Société Française de Pédiatrie, Réunion
de Paris 19.12.67.
- 96) WAISMAN (H.A.)
Some theoretical considerations in the
treatment of homocystinuria.
Amer. J. Dis. Child., 1967, 113, 101.
- 97) WERDER (E.A.), CURTIUS (H.C.), TANCREDI (F.),
ANDERS (P.W.), PRADER (A.)
Homocystinuria.
Helv. Paediat. Acta, 1966, 21, 1.
- 98) WHITE (H.H.), ROWLAND (L.P.), ARAKI (S.),
THOMPSON (H.L.), COWEN (D.)
Homocystinuria.
Archiv. Neurol., 1965, 13, 455.

- 99) WHITE (H.H.), THOMPSON (H.L.), ROWLAND (L.P.),
COWEN (D.), ARAKI (S.)
Homocystinuria.
Trans. Amér. Neurol. Ass., 1964, 89, 24.
- 100) WOLLENSAK (J.)
Homocystinurie und linsenektomie.
Graefes Arch. Ophthal. 1966, 169, 357.
- 101) WONG (P.K.)
The biosynthesis of cystathionine in
patients with homocystinuria.
Pediatric Research., 1968, 2, 3, 149.

